

(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 927 761 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
07.07.1999 Patentblatt 1999/27

(21) Anmeldenummer: 98123331.5

(22) Anmeldetag: 08.12.1998

(51) Int. Cl.⁶: C12N 15/52, C12N 15/53,
C12N 15/54, C12P 25/00,
C12N 9/00, C12N 9/04,
C12N 9/10, C12N 9/12

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 23.12.1997 DE 19757755

(71) Anmelder:
BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen (DE)

(72) Erfinder:
• Pompejus, Markus Dr.
67165 Waldsee (DE)
• Seulberger, Harald Dr.
67141 Neuhofen (DE)
• Höffken, Hans Wolfgang Dr.
67069 Ludwigshafen (DE)
• Revuelta Doval, Jose Luis Prof.-Dr.
37001 Salamanca (ES)
• Jimenez, Alberto
37006 Salamanca (ES)
• Santos Garcia, Maria Angeles Dr.
37009 Salamanca (ES)

(54) **Gene der Purinbiosynthese aus *Ashbya gossypii* und deren Verwendung in der mikrobiellen Riboflavinsynthese**

(57) Gene der Purinbiosynthese aus *Ashbya gossypii* und deren Verwendung in der mikrobiellen Riboflavinsynthese.

EP 0 927 761 A2

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Gene der Purinbiosynthese aus *Ashbya gossypii* und deren Verwendung in der Riboflavinsynthese.

[0002] Vitamin B2, auch Riboflavin genannt, ist für Mensch und Tier essentiell. Bei Vitamin B2-Mangel treten Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhäute, Juckreiz und Entzündungen in den Hautfalten und ähnliche Hautschäden, Bindehautentzündungen, verminderte Sehschärfe und Trübung der Hornhaut auf. Bei Säuglingen und Kindern können Wachstumsstillstand und Gewichtsabnahme eintreten. Vitamin B2 hat daher wirtschaftliche Bedeutung insbesondere als Vitaminzusatz bei Vitaminmangel und als Futtermittelzusatz. Daneben wird es als Lebensmittelfarbstoff, beispielsweise in Mayonnaise, Eiscreme, Pudding etc. eingesetzt.

[0003] Die Herstellung von Vitamin B2 erfolgt entweder chemisch oder mikrobiell (siehe z.B. Kurth et al. (1996) Riboflavin, in: Ullmann's Encyclopedia of industrial chemistry, VCH Weinheim). Bei den chemischen Herstellungsverfahren wird Riboflavin in der Regel in mehrstufigen Prozessen als reines Endprodukt gewonnen, wobei relativ kostspielige Ausgangsprodukte, wie z.B. D-Ribose, eingesetzt werden müssen. Eine Alternative zur chemischen Synthese von Riboflavin ist die Herstellung dieses Stoffes durch Mikroorganismen. Als Ausgangsstoffe dienen dabei nachwachsende Rohstoffe, wie Zucker oder pflanzliche Öle. Die Herstellung von Riboflavin durch Fermentation von Pilzen wie *Eremothecium ashbyii* oder *Ashbya gossypii* ist bekannt (The Merck Index, Windholz et al., eds. Merck & Co., Seite 1183, 1983), aber auch Hefen, wie z.B. *Candida*, *Pichia* und *Saccharomyces* oder Bakterien, wie z.B. *Bacillus*, Clostridien oder Corynebakterien sind als Riboflavin-Produzenten beschrieben.

[0004] In der EP 405370 sind Riboflavin-überproduzierende Bakterienstämme beschrieben, die durch Transformation der Riboflavin-Biosynthese-Gene aus *Bacillus subtilis* erhalten wurden. Diese dort beschriebenen Gene und andere, an der Vitamin B2-Biosynthese beteiligten Gene aus Prokaryonten sind für ein rekombinantes Riboflavin-Herstellungsverfahren mit Eukaryonten, wie z.B. *Saccharomyces cerevisiae* oder *Ashbya gossypii* ungeeignet.

[0005] In der DE 44 20 785 sind sechs Riboflavin-Biosynthesegene aus *Ashbya gossypii* beschrieben, sowie Mikroorganismen, die mit diesen Genen transformiert wurden und die Verwendung solcher Mikroorganismen zur Riboflavinsynthese.

[0006] Mit diesen Verfahren ist es möglich, Produktionsstämme für die mikrobielle Riboflavinsynthese zu erzeugen. Diese Produktionsstämme besitzen jedoch häufig Stoffwechsellimitierungen, die durch die insertierten Biosynthesegene nicht beseitigt werden können oder manchmal erst dadurch entstehen. Solche Produktionsstämmen können manchmal nicht genügend Substrat zur Sättigung mancher Biosyntheseschritte liefern, so daß die Biosynthesekapazität mancher Stoffwechselabschnitte gar nicht voll ausgeschöpft werden kann.

[0007] Daher ist es wünschenswert, weitere Teilbereiche von Stoffwechselwegen zu verstärken, dadurch Stoffwechselengpässe zu beseitigen und dadurch dann die für die mikrobielle Riboflavinsynthese eingesetzten Mikroorganismen (Produktionsstämme) bezüglich ihrer Fähigkeit zur Riboflavinsynthese weiter zu optimieren. Es ist anzustreben, die zu verstärkenden Teilbereiche des komplexen Stoffwechsels zu identifizieren und diese auf geeignete Weise zu verstärken.

[0008] Die Erfindung betrifft neue Proteine der Purinbiosynthese, deren Gene und deren Verwendung für die mikrobielle Riboflavinsynthese.

[0009] Der Purinstoffwechsel (für eine Übersicht siehe z.B. Voet, D. und Voet, J.G., 1994, Biochemie, VCH Weinheim, Seite 743-771; Zalkin, H. und Dixon, J.E., 1992, De novo purine nucleotide biosynthesis, in: Progress in nucleic acid research and molecular biology, Vol. 42, Seite 259-287, Academic Press) ist ein für alle Lebewesen essentieller Teil des Stoffwechsels. Fehlerhafter Purinstoffwechsel kann beim Menschen zu schweren Krankheiten führen (z.B. Gicht). Der Purinstoffwechsel ist zudem ein wichtiges target für die Therapie von Tumorerkrankungen und Virusinfektionen. Zahllose Publikationen sind erschienen, die Substanzen für diese Indikationen beschreiben die im Purinstoffwechsel eingreifen (als Übersicht z.B. Christopherson, R.I. und Lyons, S.D., 1990, Potent inhibitors of de novo pyrimidine and purine biosynthesis as chemotherapeutic agents, Med. Res. Reviews 10, Seite 505-548).

[0010] Untersuchungen der in Purinstoffwechsel beteiligten Enzyme (Smith, J.L., Enzymes in nucleotide synthesis, 1995, Curr. Opin. Struct. Biol. 5, 752-757) zielen darauf ab, neue immunsuppressiv, anti-parasitär oder anti-proliferierend wirkende Medikamente zu entwickeln (Biochem. Soc. Transact. 23, Seite 877-902, 1995).

[0011] Bei diesen Medikamenten handelt es sich dann üblicherweise um natürlich nicht vorkommende Purine, Pyrimidine oder davon abgeleiteter Verbindungen.

[0012] Gegenstand der Erfindung ist ein Protein mit der in SEQ ID NO:2 dargestellten Polypeptidsequenz oder einer aus SEQ ID NO:2 durch Substitution, Insertion oder Deletion von bis zu 15% der Aminosäuren erhältlichen Polypeptidsequenz und der enzymatischen Aktivität einer Phosphoribosylpyrophosphat-Synthetase.

[0013] Die in SEQ ID NO:2 dargestellte Sequenz ist das aus *Ashbya gossypii* erhaltene Genprodukt des KPR1 Gens (SEQ ID NO:1).

[0014] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Protein mit der in SEQ ID NO:5 dargestellten Polypeptidsequenz oder einer aus SEQ ID NO:5 durch Substitution, Insertion oder Deletion von bis zu 10% der Aminosäuren erhältlichen

Polypeptidsequenz und der enzymatischen Aktivität einer Glutamin-Phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase.

[0015] Die in SEQ ID NO:5 dargestellte Sequenz ist das aus *Ashbya gossypii* erhaltene Genprodukt des ADE4 Gens (SEQ ID NO:3).

[0016] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Protein mit der in SEQ ID NO:8 dargestellten Polypeptidsequenz oder einer aus SEQ ID NO:8 durch Substitution, Insertion oder Deletion von bis zu 20% der Aminosäuren erhältlichen Polypeptidsequenz und der enzymatischen Aktivität einer IMP-Dehydrogenase.

[0017] Die in SEQ ID NO:8 und 9 dargestellte Sequenz ist das aus *Ashbya gossypii* erhaltene Genprodukt des GUA1 Gens (SEQ ID NO:7).

[0018] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Protein mit der in SEQ ID NO:11 dargestellten Polypeptidsequenz oder einer aus SEQ ID NO:11 durch Substitution, Insertion oder Deletion von bis zu 10% der Aminosäuren erhältlichen Polypeptidsequenz und der enzymatischen Aktivität einer GMP-Synthetase.

[0019] Die in SEQ ID NO:11 dargestellte Sequenz ist das aus *Ashbya gossypii* erhaltene Genprodukt des GUA2 Gens (SEQ ID NO:10).

[0020] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Protein mit der in SEQ ID NO:13 dargestellten Polypeptidsequenz oder einer aus SEQ ID NO:13 durch Substitution, Insertion oder Deletion von bis zu 10% der Aminosäuren erhältlichen Polypeptidsequenz und der enzymatischen Aktivität einer Phosphoribosylpyrophosphat-Synthetase.

[0021] Die in SEQ ID NO:13 dargestellte Sequenz ist das aus *Ashbya gossypii* erhaltene Genprodukt des KPR2 Gens (SEQ ID NO:12).

[0022] Diese genannten Genprodukte können durch übliche Verfahren der Gentechnologie wie ortsgerichtete Mutagenese so verändert werden, daß bestimmte Aminosäuren ausgetauscht, zusätzlich eingeführt oder entfernt werden. Üblicherweise (aber nicht ausschließlich) werden Aminosäurereste durch solche ähnlicher Raumerfüllung, Ladung oder Hydrophilie/Hydrophobie ausgetauscht um die enzymatischen Eigenschaften der Genprodukte nicht zu verlieren. Insbesondere im aktiven Zentrum führen Veränderungen der Aminosäuresequenz oft zu drastischer Veränderung der enzymatischen Aktivitäten. An anderen, weniger essentiellen Stellen werden jedoch Veränderungen der Aminosäuresequenz häufig toleriert.

[0023] Bei den erfindungsgemäßen Proteinen können

1. im Fall des Genproduktes des AgKPR1-Gens, bis zu 15, bevorzugt bis zu 10 und besonders bevorzugt bis zu 5% der Aminosäuren gegenüber der im Sequenzprotokoll dargestellten Sequenzen verändert sein;

2. im Fall des Genproduktes des AgADE4-Gens, bis zu 10 und besonders bevorzugt bis zu 5% der Aminosäuren gegenüber der im Sequenzprotokoll dargestellten Sequenzen verändert sein;

3. im Fall des Genproduktes des AgGUA1-Gens, bis zu 20, bevorzugt bis zu 15, besonders bevorzugt bis zu 10 und insbesondere bevorzugt bis zu 5% der Aminosäuren gegenüber der im Sequenzprotokoll dargestellten Sequenzen verändert sein;

4. im Fall des Genproduktes des AgGUA2-Gens, bis zu 10 und besonders bevorzugt bis zu 5% der Aminosäuren gegenüber der im Sequenzprotokoll dargestellten Sequenzen verändert sein;

5. im Fall des Genproduktes des AgKPR2 Gens bis zu 10 %, bevorzugt bis zu 7 % und besonders bevorzugt bis zu 5 % der Aminosäuren gegenüber der im Sequenzprotokoll dargestellten Sequenzen verändert sein.

[0024] Bevorzugt sind solche Proteine, die zwar noch die jeweilige enzymatische Aktivität besitzen, aber in ihrer Regulation verändert worden sind. Viele dieser Enzyme unterliegen einer starken Aktivitätskontrolle durch Zwischen- und Endprodukte (feedback-Inhibition). Dies führt dazu, daß die Enzyme, sobald genügend Endprodukt vorhanden ist, in ihrer Aktivität gedrosselt werden.

[0025] Diese im physiologischen Zustand ökonomische Regelung führt bei Produktionsstämmen jedoch häufig dazu, daß die Produktivität nicht über eine gewisse Grenze hinaus gesteigert werden kann. Durch Beseitigung einer solchen feedback-Inhibition erreicht man, daß die Enzyme ungeachtet der Endproduktkonzentration ihre Aktivität beibehalten und dadurch Stoffwechselengpässe umgangen werden. Dies führt letztlich zu einer deutlichen Steigerung der Riboflavinbiosynthese.

[0026] Bevorzugte erfindungsgemäße Proteine sind solche, die nicht mehr durch Folgeprodukte von Stoffwechselwegen (die von Produkten der Enzyme ausgehen) gehemmt werden. Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Proteine sind solche, die nicht mehr durch Zwischenprodukte der Purinbiosynthese, insbesondere durch Purinbasen, Purinnukleoside, Purinnukleotid-5'-Monophosphate oder Purinnukleotid-5'-Diphosphate oder Purinnukleotid-5'-Triphosphate gehemmt werden. Insbesondere bevorzugte erfindungsgemäße Proteine sind solche, mit nachfolgenden Veränderungen der Aminosäuresequenz und alle Kombinationen von Aminosäuresequenz-Veränderungen, die diese nachfolgen-

den Veränderungen enthalten.

[0027] Veränderungen der Aminosäuresequenz am AgKPR1 Genprodukt:

- 5 Lysin an Position 7 ausgetauscht gegen Valin Aspartat an Position 52 ausgetauscht gegen Histidin Leucin an Position 131 ausgetauscht gegen Isoleucin Aspartat an Position 186 ausgetauscht gegen Histidin Alanin an Position 193 ausgetauscht gegen Valin Histidin an Position 196 ausgetauscht gegen Glutamin

[0028] Veränderungen der Aminosäuresequenz am AgADE4 Genprodukt:

- 10 Aspartat an Position 310 ausgetauscht gegen Valin Lysin an Position 333 ausgetauscht gegen Alanin Alanin an Position 417 ausgetauscht gegen Tryptophan

[0029] Die folgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der erfindungsgemäßen Proteine und Nukleinsäuren sowie deren Verwendung zur Herstellung von Mikroorganismen mit gesteigerter Riboflavinsynthese.

15 Beispiel 1:

Herstellung einer genomischen Genbank aus *Ashbya gossypii* ATCC10895

- 20 **[0030]** Genomische DNA aus *Ashbya gossypii* ATCC10895 kann nach üblichen Verfahren präpariert werden, z.B. wie beschrieben in EP9703208. Die genomische Genbank, ausgehend von dieser DNA, kann nach üblichen Methoden (z.B. Sambrook, J. et al. (1989) Molecular cloning: a laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press oder Ausubel, F.M. et al. (1994) Current protocols in molecular biology, John Wiley and sons) in beliebigen Plasmiden oder Cosmiden, wie z.B. SuperCos1 (Stratagene, La Jolla, USA) erstellt werden.

25 Beispiel 2:

Klonierung des Gens für PRPP-Synthetase aus *Ashbya gossypii* ATCC10895 (AgKPR1)

- 30 **[0031]** Die Klonierung des Gens für PRPP-Synthetase aus *Ashbya gossypii* (AgKPR1) kann über zwei Schritte verlaufen. Im ersten Schritt kann mit folgenden Oligonukleotiden einen definierten Bereich des KPR1 Gens aus genomischer DNA von *Ashbya gossypii* über PCR amplifizieren:

KPR5: 5'- GATGCTAGAGACCGCGGGGTGCAAC -3'

KPR3: 5'- TGTCCGCCATGTCGTCTACAATAATA -3'

- 35 **[0032]** Die PCR kann nach üblicher Methode durchgeführt werden. Das resultierende 330 bp DNA Fragment kann mit üblichen Methoden in den Vektor pGEMT (Promega, Madison, USA) kloniert und sequenziert werden.

- [0033]** Mit dieser Nukleotidsequenz als Sonde kann mit üblichen Methoden eine genomische Cosmid-Genbank geschaffen werden. Von einem Cosmid, das ein Signal mit dieser Sonde ergibt, kann dann ein 1911 bp PstI-HindIII Fragment in den Vektor pBluescript SK+ (Stratagene, La Jolla, USA) subkloniert werden. Auf diesem Fragment liegen das KPR1 Gen und unvollständige ORFs, die Homologie zeigen zu den UBC6 und UBP9 Genen aus *Saccharomyces cerevisiae*.

- 40 **[0034]** Die PRPP-Synthetase KPR2 und die putative PRPP-Synthetase KPR4 aus *Saccharomyces cerevisiae* sind die Enzyme, die der PRPP-Synthetase aus *Ashbya gossypii* mit Ähnlichkeiten von 80,2% bzw. 79,6% am verwandtesten sind. Die KPR2 und KPR4 Gene aus *Saccharomyces cerevisiae* sind zu 67,6% bzw. 67,8% ähnlich zum KPR1 Gen aus *Ashbya gossypii*. Andere Enzyme bzw. Gene aus anderen Organismen sind deutlich verschiedener zum KPR1 Gen bzw. zur PRPP-Synthetase aus *Ashbya gossypii*.

- 45 **[0035]** Die Sequenzvergleiche können z.B. mit dem Clustal Algorithmus mit Hilfe der PAM250 Gewichtungstabelle oder dem Wilbur-Lipman DNA alignment Algorithmus (wie z.B. in dem Programmpaket MegAlign 3.06 der Firma DNASTAR implementiert) durchgeführt werden. Mit dem beschriebenen Oligonukleotide-Paar ist es nicht möglich, die Gene für die verschiedenen PRPP-Synthetasen aus *Saccharomyces cerevisiae* zu amplifizieren.

- 50 **[0036]** Mit der Sonde kann man auch noch einen Klon aus der Genbank finden. Dieser zweite Klon zeigte ein Gen, das ebenfalls für eine PRPP Synthetase kodiert. Dieses Gen wird AgKPR2 genannt und ist deutlich verschieden zu AgKPR1. AgKPR2 zeigt auf Aminosäureebene 66 % Identität zu AgKPR1. Das AgKPR2 Gen (SEQ ID NO: 12) wurde mit allen Proteinen der Swissprot Datenbank verglichen. Die maximale Ähnlichkeit zeigt dieses Protein (88 % Identität bzw. 95 % Ähnlichkeit) zum KPR3 Genprodukt aus *Saccharomyces cerevisiae*. Das Genprodukt des AgKPR1 Gens ist für den überwiegenden Teil der Aktivität der PRPP Synthetase bei *Ashbya gossypii* verantwortlich. Wenn man das AgKPR1 Gen von *Ashbya gossypii* disruptiert (analog zur Disruption anderer *Ashbya* Gene, wie in den Beschreibungen in den Beispielen 6-8), dann findet man deutlich verringerte Enzymaktivität: statt 22 U/mg Protein nur noch 3 U/mg Pro-

tein. Zur Analytik siehe Beispiel 13. In Beispiel 11, 13 und 15 werden Ausführungsbeispiele mit dem AgKPR1 Gen gezeigt, man kann solche Arbeiten aber auch mit AgKPR2 durchführen.

Beispiel 3:

Klonierung des Gens für Glutamin-PRPP-Amidotransferase aus *Ashbya gossypii* ATCC10895 (AgADE4)

[0037] Die Klonierung des Gens für Glutamin-PRPP-Amidotransferase aus *Ashbya gossypii* (AgADE4) kann über zwei Schritte verlaufen. Im ersten Schritt kann mit folgenden Oligonukleotiden einen definierten Bereich des AgADE4

Gens aus genomischer DNA von *Ashbya gossypii* über PCR amplifizieren:

ADE4A: 5'- ATATCTTGATGAAGACGTTACCGT -3'

ADE4B: 5'- GATAATGACGGCTTGGCCGGAAGA -3'

[0038] Die PCR kann nach üblicher Methode durchgeführt werden. Das resultierende 360 bp DNA Fragment kann mit üblichen Methoden in den Vektor pGEMT (Promega, Madison, USA) kloniert und dann sequenziert werden.

[0039] Mit dieser Sequenz als Sonde kann mit üblichen Methoden eine genomische Cosmid-Genbank gescreent werden. Von einem Cosmid, das ein Signal mit dieser Sonde ergibt, kann dann ein 5369 bp HindIII Fragment in den Vektor pBluescript SK+ (Stratagene, La Jolla, USA) subkloniert werden. Auf diesem Fragment liegen das AgADE4 Gen und das Gen für das *Ashbya* Homolog für den mitochondrialen ABC Transporter ATM1 aus *Saccharomyces cerevisiae* und ein weiterer offener Leseraster, dessen Funktion nicht bekannt ist.

[0040] Das AgADE4 Genprodukt (Glutamin-PRPP-Amidotransferase) zeigt die deutlichste Ähnlichkeit zu den ADE4 Genprodukten aus *Saccharomyces cerevisiae* und *Saccharomyces kluyveri* (81% bzw. 86.3%). Die entsprechenden Gene sind jedoch nur zu 68.8% bzw. 72% homolog. Die Ähnlichkeit zu anderen Glutamin-PRPP-Amidotransferasen ist deutlich geringer (z.B. nur 27.5% Ähnlichkeit zum entsprechenden Enzym aus *Bacillus subtilis*). Die Sequenzvergleiche kann man so durchführen, wie in Beispiel 2 beschrieben.

[0041] Es ist mit dem beschriebenen Paar an Oligonukleotiden nicht möglich, die ADE4 Gene aus *Saccharomyces cerevisiae* oder *Saccharomyces kluyveri* zu amplifizieren.

Beispiel 4:

Klonierung des Gens für Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase aus *Ashbya gossypii* ATCC10895 (AgGUA1)

[0042] Die Klonierung des Gens für Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase aus *Ashbya gossypii* (AgGUA1) kann über zwei Schritte verlaufen.

[0043] Im ersten Schritt kann man mit folgenden Oligonukleotiden einen definierten Bereich des AgGUA1 Gens aus genomischer DNA von *Ashbya gossypii* über PCR amplifizieren:

IMP5: 5'- GGCATCAACCTCGAGGAGGCGAACC -3'

IMP3: 5'- CAGACCGGCCTCGACCAGCATCGCC -3'

[0044] Die PCR kann nach üblicher Methode durchgeführt werden. Das resultierende 230 bp DNA Fragment kann mit üblichen Methoden in den Vektor pGEMT (Promega, Madison, USA) kloniert und dann sequenziert werden.

[0045] Mit dieser Sequenz als Sonde kann mit üblichen Methoden eine genomische Cosmid-Genbank gescreent werden. Von einem Cosmid, das ein Signal mit dieser Sonde ergibt, kann ein 3616 bp ApaI Fragment in den Vektor pBluescript SK+ (Stratagene, La Jolla, USA) subkloniert werden. Die kodierende Region des AgGUA1 Gens ist 1569 bp lang und ist unterbrochen von einem 161 bp langen Intron. Die Intron Grenzen (5' splice site AGGTATGT und 3' splice site CAG) kann man durch Klonierung und Sequenzierung von AgGUA1cDNA verifizieren.

[0046] AgGUA1 ist das erste beschriebene Gen aus *Ashbya gossypii* mit einem Intron.

[0047] Das AgGUA1 Genprodukt (IMP-Dehydrogenase) zeigt die deutlichste Ähnlichkeit zu den 4 IMP-Dehydrogenasen aus *Saccharomyces cerevisiae* (Ähnlichkeiten zwischen 67% und 77.2%). Die Ähnlichkeit zu anderen IMP-Dehydrogenasen ist deutlich geringer. Die Sequenzvergleiche kann man so durchführen, wie in Beispiel 2 beschrieben. *Ashbya gossypii* scheint nur ein Gen für dieses Enzym zu haben. Dies kann man durch southern blotting mit genomischer DNA von *Ashbya gossypii* mit Hilfe der oben genannten Sonde zeigen.

[0048] Das Gen aus *Saccharomyces cerevisiae*, das für die dem AgGUA1 Genprodukt ähnlichste IMP-Dehydrogenase kodiert (IMH3), hat eine Ähnlichkeit von 70.2% zum AgGUA1 Gen. Es ist mit dem beschriebenen Paar an Oligonukleotiden nicht möglich, dieses Gen aus *Saccharomyces cerevisiae* zu amplifizieren.

Beispiel 5:

Klonierung des Gens für Guanosin-Monophosphat-Synthetase aus *Ashbya gossypii* ATCC10895 (AgGUA2)

- 5 [0049] Die Klonierung des Gens für Guanosin-Monophosphat-Synthetase aus *Ashbya gossypii* (AgGUA2) kann über zwei Schritte verlaufen. Im ersten Schritt kann man mit folgenden Oligonukleotiden einen definierten Bereich des AgGUA2 Gens aus genomischer DNA von *Ashbya gossypii* über PCR amplifizieren:

GUA2A: 5'- TGGACCGGGCGGTGTTTCGAGTTGGG -3'

GUA2B: 5'- AGGCTGGATCCTGGCTGCCTCGCGC -3'

- 10 [0050] Die PCR Reaktion kann nach üblicher Methode durchgeführt werden. Das resultierende 750 bp DNA Fragment kann mit üblichen Methoden in den Vektor pBluescript SK+ (Stratagene, La Jolla, USA) kloniert und dann sequenziert werden.

[0051] Mit dieser Sequenz als Sonde kann mit üblichen Methoden eine genomische Cosmid-Genbank gescreent werden. Von einem Cosmid, das ein Signal mit dieser Sonde ergibt, kann dann ein 2697 bp ClaI-EcoRV Fragment in den

- 15 Vektor pBluescript SK+ (Stratagene, La Jolla, USA) subkloniert werden.

[0052] Das AgGUA2 Genprodukt (GMP-Synthetase) zeigt die deutlichste Ähnlichkeit zu GMP-Synthetase aus *Saccharomyces cerevisiae* (Ähnlichkeiten 86.6%). Die Gene für die GMP-Synthetasen aus *Saccharomyces cerevisiae* und *Ashbya gossypii* sind zu 71.2% homolog. Die Ähnlichkeit des AgGUA2 Genproduktes zu anderen IMP-Dehydrogenasen ist deutlich geringer. Die Sequenzvergleiche kann man so durchführen, wie in Beispiel 2 beschrieben.

- 20 [0053] Es ist mit dem beschriebenen Paar an Oligonukleotiden nicht möglich, das GMP-Synthetase Gen aus *Saccharomyces cerevisiae* zu amplifizieren.

Beispiel 6:

- 25 Disruption des AgADE4 Gens von *Ashbya gossypii* ATCC10895

[0054] Unter Disruption eines Gens versteht man die Zerstörung der Funktionalität einer genomischen Kopie des Gens entweder durch (a) Entfernen eines Teiles der Gensequenz, oder durch (b) der Unterbrechung des Gens durch Einfügung eines Stückes Fremd-DNA in das Gen oder durch (c) Ersatz eines Teil des Gens durch Fremd-DNA. Die verwendete Fremd-DNA ist beliebig, bevorzugt aber ein Gen, das Resistenz gegen eine beliebige Chemikalie bewirkt. Zur Disruption von Genen können beliebige Resistenzgene verwendet werden.

- 30 [0055] Zur Disruption des AgADE4-Gens von *Ashbya gossypii* ATCC10895 kann man ein Gen verwenden, das Resistenz gegen G418 vermittelt. Es kann sich dabei um das Kanamycin-Resistenzgen aus TN903, unter Kontrolle des TEF-Promotors von *Ashbya gossypii* (siehe z.B. Yeast 10, S.1793-1808, 1994, WO9200379) handeln. Das Gen ist 5' und 3' von mehreren Schnittstellen für Restriktionsendonukleasen flankiert, so daß eine Kassette aufgebaut wurde, die beliebige Konstruktionen von Gen-Disruptionen mit üblichen Methoden der in vitro Manipulation von DNA ermöglichen.

[0056] Das interne HincII Fragment von AgADE4 (zwischen den Positionen 2366 und 2924) kann durch eine wie oben skizzierte Resistenzkassette ersetzt werden. Das erhaltene Konstrukt erhält den Namen ade4::G418.

- 35 [0057] Das erhaltene Plasmid kann man in *E.coli* vermehren. Das BamHI / BglII- Fragment des Konstruktes ade4::G418 kann präpariert, über Agarosegel-Elektrophorese und nachfolgende Elution der DNA aus dem Gel (siehe Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 615-619, 1979) aufgereinigt und zur Transformation von *Ashbya gossypii* eingesetzt werden.

[0058] *Ashbya gossypii* kann durch Protoplastentransformation (Gene 109, 99-105, 1991), bevorzugt aber durch Elektroporation (BioRad Gene Pulser, Bedingungen: Küvetten mit Spaltbreite 0,4 mm, 1500V, 25µF, 100Ω) transformiert werden. Die Selektion transformierter Zellen erfolgt auf G418-haltigem Festmedium.

- 40 [0059] Erhaltene G418-resistente Klone können mit üblichen Methoden der PCR und Southern-Blot Analyse daraufhin untersucht werden, ob die genomische Kopie des AgADE4 Gens tatsächlich zerstört ist. Klone, deren AgADE4 Gen zerstört ist, sind Purin- auxotroph.

50 Beispiel 7:

Disruption des AgGUA1 Gens von *Ashbya gossypii* ATCC10895

- 55 [0060] Zur prinzipiellen Beschreibung der Disruption von Genen, der Verwendung einer Resistenzkassette und der Transformation von *Ashbya gossypii* siehe Beispiel 6.

[0061] Das interne XhoI / KpnI Fragment von AgGUA1 (zwischen den Positionen 1620 und 2061) kann durch eine wie oben skizzierte Resistenzkassette ersetzt werden. Das erhaltene Konstrukt erhält den Namen gua1::G418.

[0062] Das erhaltene Plasmid kann in *E.coli* vermehrt werden. Das XbaI / BamHI - Fragment des Konstruktes

gua1::G418 kann präpariert, über Agarosegel-Elektrophorese und nachfolgende Elution der DNA aus dem Gel aufgereinigt und zur Transformation von *Ashbya gossypii* eingesetzt werden.

[0063] Erhaltene G418-resistente Klone können mit üblichen Methoden der PCR und Southern-Blot Analyse daraufhin untersucht werden, ob die genomische Kopie des AgGUA1 Gens tatsächlich zerstört ist. Klone, deren AgGUA1 Gen zerstört ist, sind Guanin- auxotroph.

Beispiel 8:

Disruption des AgGUA2 Gens von *Ashbya gossypii* ATCC10895

[0064] Zur prinzipiellen Beschreibung der Disruption von Genen, der Verwendung einer Resistenzkassette und der Transformation von *Ashbya gossypii* siehe Beispiel 6.

[0065] Das interne Sall Fragment von AgGUA2 (zwischen den Positionen 1153 und 1219) kann man durch eine wie oben skizzierte Resistenzkassette ersetzen. Das erhaltene Konstrukt erhält den Namen gua2::G418.

[0066] Das erhaltene Plasmid kann in *E.coli* vermehrt werden. Das XbaI / BamHI - Fragment des Konstruktes gua2::G418 kann präpariert, über Agarosegel-Elektrophorese und nachfolgende Elution der DNA aus dem Gel aufgereinigt und zur Transformation von *Ashbya gossypii* eingesetzt werden.

[0067] Erhaltene G418-resistente Klone können mit üblichen Methoden der PCR und Southern-Blot Analyse daraufhin untersucht werden, ob die genomische Kopie des AgGUA2 Gens tatsächlich zerstört ist. Klone, deren AgGUA2 Gen zerstört ist, sind Guanin- auxotroph.

Beispiel 9:

Klonierung des GAP-Promotors aus *Ashbya gossypii*

[0068] Das Gen für Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase aus *Ashbya gossypii* (AgGAP) kann man durch ein allgemein übliches Screening einer genomischen *Ashbya gossypii* Cosmid-Genbank (siehe Beispiel 1, mit einer Sonde, die aus Sequenzinformationen des GAP Gens aus *Saccharomyces cerevisiae* erstellt wurde) klonieren.

[0069] Der 5' nicht-translatierte Bereich des Gens (-373 bis -8 Region, bezogen auf den Translationsstart) wurde als Promotor angenommen. Flankierend zu dieser Sequenz wurden 2 Schnittstellen für die Restriktionsendonuklease NotI eingeführt. In diesem Bereich findet man die bona fide TATA Box (nt 224-230), zwei Sequenzabschnitte (nt 43-51 und 77-85), die dem sogenannten GCR1 binding element und einen Sequenzabschnitt, (nt 9-20) dessen Komplement partial dem RAP1 binding element von *Saccharomyces cerevisiae* entspricht (siehe z.B. Johnston, M. und Carlson, M. (1992) pp.193-281 in *The molecular biology and cellular biology of the yeast Saccharomyces: Gene expression*, Cold Spring Harbor Laboratory Press). Die so konstruierte Promotorkassette kann als einfach portierbares Expressionssignal vor jedes beliebige Gen für die Überexpression in *Ashbya gossypii* gesetzt werden und führt zu deutlicher Überexpression von Genen in *Ashbya gossypii*, wie gezeigt in Beispiel 11.

Beispiel 10:

Konstruktion von Plasmiden mit Genen unter Kontrolle des GAP-Promotors aus *Ashbya gossypii*

[0070] Zur Einfügung der GAP-Promotorkassette 5i der kodierenden Region des AgADE4 Gens wurde nach üblichen Methode (z.B. Clover, D.M. und Hames, B.D. (1995) *DNA cloning* Vol.1, IRL press) 8 bp 5' des ATG Startcodons eine singuläre NotI Schnittstelle (Erkennungssequenz GCGGCCGC) eingeführt.

[0071] Die GAP-Promotorkassette kann dann über NotI in diese Position eingefügt werden. Analog kann man vorgehen bei der Klonierung der GAP-Promotorkassette 5' der kodierenden Region der Gene AgKPR1, AgGUA1, AgGUA2 sowie bei Varianten der Gene AgADE4, AgKPR1, AgGUA1 und AgGUA2.

[0072] In *Ashbya gossypii* wird die Expression der Gene, die die GAP-Promotorkassette 5' der kodierenden Region tragen durch den GAP-Promotor kontrolliert.

Beispiel 11:

Überexpression Genen in *Ashbya gossypii* unter Kontrolle des GAP-Promotors

[0073] Die Transformation von *Ashbya gossypii* mit den in Beispiel 10 beschriebenen DNA-Konstrukten kann man durchführen wie in Beispiel 6 beschrieben. Als Empfänger können bevorzugt, aber nicht ausschließlich, solche Klone dienen, die vor der hier durchzuführenden Transformation eine Disruption des zu überexprimierenden Gens tragen. So

kann man z.B. die in Beispiel 6 beschriebene Mutante von *Ashbya gossypii*, die eine *ade4::G418* Mutation trägt, mit einem in Beispiel 10 beschriebenen GAP-ADE4 Konstrukt transformieren. Man kann die Integration des Konstruktes in das Genom durch Southern-Blot-Analyse verifizieren. Die resultierenden Klone tragen kein G418 Resistenzgen mehr (sind somit G418 sensitiv) und sind Purin-prototroph. Die Überexpression kann durch Northern-Blot-Analyse oder Nachweis der enzymatischen Aktivität (wie in Beispiel 12 beschrieben) nachgewiesen werden. Bei Expression des AgADE4 Gens unter dem natürlichen Promotor kann man 0,007 U/mg Protein nachweisen. Bei Expression des AgADE4 Gens unter dem GAP Promotor kann man 0,382 U/mg Protein nachweisen

[0074] Ein Sequenzabschnitt der kodierenden Region des AgADE4 Gens kann als Sonde verwendet werden. Analog kann man mit AgKPR1, AgGUA1, AgGUA2 sowie bei Varianten all dieser Gene vorgehen. Außerdem kann man Kombinationen aus einem dieser Gene, zusammen mit anderen Genen auf diese Weise in das Genom von *Ashbya gossypii* einbringen.

[0075] Der *Ashbya gossypii* Wild-Typ hat eine spezifische PRPP Synthetase Aktivität von 22 U/mg Protein (zur Analytik der PRPP-Synthetase siehe Beispiel 13). Bei Expression des AgKPR1-Gens unter dem GAP-Promotor kann man 855 U/mg Protein nachweisen.

Beispiel 12:

[0076] Varianten des AgADE4 Genproduktes (Glutamin-PRPP-Amidotransferase), die nicht mehr feedback durch Purine oder Zwischenprodukte der Purinsynthese gehemmt werden.

[0077] Glutamin-PRPP-Amidotransferasen werden durch Purin-Nukleotide feedback inhibiert. Diese Inhibition findet man in zahlreichen Organismen (siehe z.B. Switzer, R.L. (1989) Regulation of bacterial Glutamine Phosphoribosylpyrophosphate Amidotransferase, in: Allosteric enzymes pp. 129-151, CRC press, Boca Raton).

[0078] Die Glutamin-PRPP-Amidotransferase aus *Ashbya gossypii* wird ebenfalls durch AMP oder GMP gehemmt (siehe Abbildung). Die Aktivität der Glutamin Phosphoribosylpyrophosphat Amidotransferase aus *Ashbya gossypii* kann man messen, wie beschrieben in Messenger und Zalkin (1979) J. Biol. Chem. 254, Seite 3382-3392.

[0079] Man kann veränderte Glutamin Phosphoribosylpyrophosphat Amidotransferasen konstruieren, die nicht mehr durch Purine gehemmt werden. Es ist offensichtlich, daß die Überexpression solch deregulierter Enzyme den Purinstoffwechsel deutlich mehr verstärken als die Überexpression der feedback inhibierten Enzyme. Veränderungen der Sequenz des AgADE4 Gens können nach üblichen Methoden (z.B. Clover, D.M. und Hames, B.D. (1995) DNA cloning Vol. 1, IRL press) vorgenommen werden. Man kann z.B. folgende Aminosäuren der Glutamin Phosphoribosylpyrophosphat Amidotransferase austauschen:

[0080] Das Codon, das für Aspartat an der Position 310 kodiert, kann durch ein Codon ersetzt werden, das für Valin kodiert. Das Codon, das für Lysin an der Position 333 kodiert, kann durch ein Codon ersetzt werden, das für Alanin kodiert. Das Codon, das für Alanin an der Position 417 kodiert, kann durch ein Codon ersetzt werden, das für Tryptophan kodiert. Zusätzlich können AgADE4 Gene konstruiert werden, die Kombinationen dieser Austausche tragen.

[0081] Alle Enzyme, die den D310V, den K333A, den A417W oder jede Kombination von Austauschen tragen, die D310V oder K333A enthalten, zeigen verringerte feedback Inhibition durch AMP und GMP (siehe Abbildung). Dies kann z.B. nach Expression der Enzyme in *Ashbya gossypii* (siehe Beispiel 11) gezeigt werden.

Beispiel 13:

[0082] Varianten des AgKPR1 Genproduktes (PRPP-Synthetase), die nicht mehr feedback durch Purine oder Zwischenprodukte der Purinsynthese gehemmt werden.

[0083] PRPP-Synthetasen werden feedback durch Purine, Pyrimidine und Aminosäuren inhibiert. Diese Inhibition findet man in zahlreichen Organismen (siehe z.B. Gibson, K.J. et al. (1982) J. Biol. Chem. 257, 2391-2396; Tatibana, M. et al. (1995) Adv., Enzyme Regul. 35, 229-249 und darin zitierte Arbeiten).

[0084] In der Forschung der klinischen Medizin sind Fälle erblicher Gicht beschrieben, deren Basis eine verstärkte Purinbiosynthese ist. Die molekulare Ursache hierfür ist eine sogenannte Superaktivität der humanen PRPP Synthetase (siehe z.B. Amer. J. Med. 55 (1973) 232-242; J. Clin. Invest. 96 (1995) 2133-2141; J. Biol. 268 (1993) 26476-26481). Die Basis hierfür kann eine Mutation sein, die dazu führt, daß das Enzym nicht mehr durch Purine feedback inhibiert wird.

Die Aktivität der PRPP Synthetase aus *Ashbya gossypii* kann man messen wie in Anal. Biochem. 98 (1979) 254-263 oder J. Bacteriol. 174 (1992) 6852-6856 beschrieben. Die spezifische Aktivität (U/mg) wird über die Menge an entstandenem Produkt definiert (nmol/min/mg Protein).

Man kann veränderte PRPP Synthetasen konstruieren, die nicht mehr durch Purine gehemmt werden. Es ist offensichtlich, daß die Überexpression solch deregulierter Enzyme den Purinstoffwechsel deutlich mehr verstärkt als die Überexpression der feedback inhibierten Enzyme. Veränderungen der Sequenz des AgKPR1 Gens können nach üblichen Methoden (z.B. Glover, D.M. und Hames, B.D. (1995) DNA cloning Vol. 1, IRL press) vorgenommen werden. Man kann

z.B. folgende Aminosäuren der PRPP Synthetase austauschen:

Das Codon, das für Leucin an der Position 131 kodiert, kann durch ein Codon ersetzt werden, das für Isoleucin kodiert. Das Codon, das für Histidin an der Position 196 kodiert, kann durch ein Codon ersetzt werden, das für Glutamin kodiert. Alle Enzyme, die einen dieser Aminosäureaustausche (L 131 oder H196Q) tragen, zeigen verringerte feedback Hem-

5 mung durch Purine. In Abbildung 2 ist dies gezeigt am Beispiel ADP. Dies kann gezeigt werden, nachdem die entsprechenden Enzyme in *Ashbya gossypii* exprimiert wurden. Dies kann entsprechend Beispiel 11 durchgeführt werden.

Beispiel 14:

10 **[0085]** Varianten des AgGUA1 Genproduktes (IMP-Dehydrogenase), die nicht mehr feedback durch Purine oder Zwischenprodukte der Purinsynthese gehemmt werden.

Beispiel 15:

15 Auswirkung der Verstärkung und/oder der Optimierung von Purinstoffwechsel-Enzymen und deren Gene auf die Riboflavin-Produktion in *Ashbya gossypii*

20 **[0086]** Man kann den Ausgangsstamm *Ashbya gossypii* ATCC10895, in Vergleich mit davon abgeleiteten Klonen, die chromosomale Kopien von Genen, unter Kontrolle des GAP Promotors tragen (wie in Beispiel 11 beschrieben), im Schüttelkolben auf Riboflavin-Produktivität prüfen. Man kann dazu 300 ml Schüttelkolben, mit 20 ml YPD Medium (Sambrook, J. et al. (1989) Molecular cloning: a laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press) bei einer Inkubationstemperatur von 28°C einsetzen.

25 **[0087]** Nach 2 Tagen produziert der Kontrollstamm durchschnittlich 14,5 mg Riboflavin pro l Kulturbrühe. Stämme, die Gene für Purinstoffwechsel-Enzyme überexprimieren (wie z.B. in Beispiel 11 gezeigt) oder Gene für optimierte Purinstoffwechsel-Enzyme (z.B. wie in den Beispielen 12, 13, und 14) überexprimieren, produzieren mehr Riboflavin. So produziert der Stamm, der AgADE4D310VK333A (Beispiel 12) überexprimiert, in 2 Tagen durchschnittlich 45,4 mg Riboflavin pro l Kulturbrühe.

30 **[0088]** Der Stamm, der AgKPR1 unter dem GAP-Promotor überexprimiert, produziert statt 14 mg/l (wie der WT) 36 mg/l Riboflavin. Der Stamm, der AgKPR1H196Q unter dem GAP-Promotor überexprimiert, produziert 51 mg/l Riboflavin.

Abbildung 1:

35 **[0089]** Messung der Aktivität der Gln-PRPP-Amidotransferase aus *A. gossypii* und von veränderten Formen des Enzyms in Abhängigkeit der Konzentration von Adenosin-5'-Monophosphat (AMP) und Guanosin-5'-Monophosphat (GMP).

WT: Gln-PRPP-Amidotransferase

40 A418W: Gln-PRPP-Amidotransferase, Alanin an Position 418 ausgetauscht gegen Tryptophan.

K333A: Gln-PRPP-Amidotransferase, Lysin an Position 333 ausgetauscht gegen Alanin.

D310VK333A: Gln-PRPP-Amidotransferase, Aspartat an Position 310 ausgetauscht gegen Valin und Lysin an Position 333 ausgetauscht gegen Alanin.

45 Abbildung 2:

[0090] Messung der Aktivität der PRPP Synthetase aus *A. gossypii* und von veränderten Formen des Enzymes in Abhängigkeit der Konzentration von Adenosin-5'-Diphosphat (ADP)

50 WT: PRPP Synthetase

L131I: PRPP Synthetase, Leucin an Position 131 ausgetauscht gegen Isoleucin

H196Q: PRPP Synthetase, Histidin an Position 196 ausgetauscht gegen Glutamin

H196Q, L131I: PRPP Synthetase, Histidin an Position 196 ausgetauscht gegen Glutamin und Leucin an Position 131 ausgetauscht gegen Isoleucin

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALGEMEINE INFORMATION:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: BASF Aktiengesellschaft
- (B) STRASSE: Carl-Bosch-Strasse 38
- (C) ORT: Ludwigshafen
- (E) LAND: Bundesrepublik Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: D-67056
- (G) TELEPHON: 0621/6048526
- (H) TELEFAX: 0621/6043123
- (I) TELEX: 1762175170

(ii) ANMELDETITEL: Gene der Purinbiosynthese aus *Ashbya gossypii*
und deren Verwendung in der mikrobiellen
Riboflavinbiosynthese

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 13

(iv) COMPUTER-LESBARE FORM:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.25 (EPA)

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 1911 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(iii) HYPOTHETISCH: NEIN

(iii) ANTISENSE: NEIN

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: 5'UTR
- (B) LAGE: 1..625

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 626..1582

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: 3'UTR
- (B) LAGE: 1583..1911

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

	GGTAGTCGCT CATCGACAGA CACAATCGCG TGTTCTCTCT GAATCGTCCA TTGGGTGTCA	60
5	GCATCCTGAT CGCGGGCGGA TGAATGGGT AATCATTAGG AAACACCAAT GTCCCATGGT	120
	ATTGTCCGTC CTCGTATGGT GTCTCAGGAG GACCCGTGAT CACGTAGTGC CACACCAGGA	180
	TATTGTCTTC CTTTGGTGCT GCCACGATGT AGGGCGGGGG GTTCTCGGTC ATCATTTTGT	240
10	ACTCCTTTGA GAGCCGCTTG TACGCCTGTC TTGATGCCAT CTGCCTACT ATTAGTTTCT	300
	CACCACTTCC CGCCAAACAA TCTGCACTTT ACGAGCGCTA TCTATCCCTC GGGTCGCTCT	360
15	AGTTGATTAT TGGCGAAACT GATAGTTCAG GTACTTCCAT GATGCGGTCA TATCCACGTA	420
	TGTGATCACG TGATCATCAG CCATGCTGCC AGCTCACGGG CCTGCCTACA CTATTGGAGG	480
	CTCTGTGAGT CATGATTTAT TGCATATCAA GCCCAGATAG TCGTTGGGGA TACTACCGTT	540
20	GCCGCGATGA GCTCCGATAT TAAGTTGTAG CAAAAAATTT TAACGGATGA CTTCTTAACA	600
	GTTATTGACG CCGCAATCCT ACGCC ATG TCG TCC AAT AGC ATA AAG CTG CTA	652
	Met Ser Ser Asn Ser Ile Lys Leu Leu	
	1 5	
25	GCA GGT AAC TCG CAC CCG GAC CTA GCT GAG AAG GTC TCC GTT CGC CTA	700
	Ala Gly Asn Ser His Pro Asp Leu Ala Glu Lys Val Ser Val Arg Leu	
	10 15 20 25	
30	GGT GTA CCA CTT TCG AAG ATT GGA GTG TAT CAC TAC TCT AAC AAA GAG	748
	Gly Val Pro Leu Ser Lys Ile Gly Val Tyr His Tyr Ser Asn Lys Glu	
	30 35 40	
35	ACG TCA GTT ACT ATC GGC GAA AGT ATC CGT GAT GAA GAT GTC TAC ATC	796
	Thr Ser Val Thr Ile Gly Glu Ser Ile Arg Asp Glu Asp Val Tyr Ile	
	45 50 55	
40	ATC CAG ACA GGA ACG GGG GAG CAG GAA ATC AAC GAC TTC CTC ATG GAA	844
	Ile Gln Thr Gly Thr Gly Glu Gln Glu Ile Asn Asp Phe Leu Met Glu	
	60 65 70	
45	CTG CTC ATC ATG ATC CAT GCC TGC CGG TCA GCC TCT GCG CGG AAG ATC	892
	Leu Leu Ile Met Ile His Ala Cys Arg Ser Ala Ser Ala Arg Lys Ile	
	75 80 85	
50	ACA GCG GTT ATA CCA AAC TTC CCT TAC GCA AGA CAA GAC AAA AAG GAC	940
	Thr Ala Val Ile Pro Asn Phe Pro Tyr Ala Arg Gln Asp Lys Lys Asp	
	90 95 100 105	
55	AAG TCG CGA GCA CCG ATA ACT GCC AAG CTG GTG GCC AAG ATG CTA GAG	988
	Lys Ser Arg Ala Pro Ile Thr Ala Lys Leu Val Ala Lys Met Leu Glu	
	110 115 120	

ACC GCG GGG TGC AAC CAC GTT ATC ACG ATG GAT TTG CAC GCG TCT CAA 1036
 Thr Ala Gly Cys Asn His Val Ile Thr Met Asp Leu His Ala Ser Gln
 125 130 135
 5
 ATT CAG GGT TTC TTC CAC ATT CCA GTG GAC AAC CTA TAT GCA GAG CCG 1084
 Ile Gln Gly Phe Phe His Ile Pro Val Asp Asn Leu Tyr Ala Glu Pro
 140 145 150
 10
 AAC ATC CTG CAC TAC ATC CAA CAT AAT GTG GAC TTC CAG AAT AGT ATG 1132
 Asn Ile Leu His Tyr Ile Gln His Asn Val Asp Phe Gln Asn Ser Met
 155 160 165
 15
 TTG GTC GCG CCA GAC GCG GGG TCG GCG AAG CGC ACG TCG ACG CTT TCG 1180
 Leu Val Ala Pro Asp Ala Gly Ser Ala Lys Arg Thr Ser Thr Leu Ser
 170 175 180 185
 GAC AAG CTG AAT CTC AAC TTC GCG TTG ATC CAC AAA GAA CGG CAG AAG 1228
 Asp Lys Leu Asn Leu Asn Phe Ala Leu Ile His Lys Glu Arg Gln Lys
 190 195 200
 20
 GCG AAC GAG GTC TCG CGG ATG GTG TTG GTG GGT GAT GTC GCC GAC AAG 1276
 Ala Asn Glu Val Ser Arg Met Val Leu Val Gly Asp Val Ala Asp Lys
 205 210 215
 25
 TCC TGT ATT ATT GTA GAC GAC ATG GCG GAC ACG TGC GGA ACG CTA GTG 1324
 Ser Cys Ile Ile Val Asp Asp Met Ala Asp Thr Cys Gly Thr Leu Val
 220 225 230
 30
 AAG GCC ACT GAC ACG CTG ATC GAA AAT TGT GCG AAA GAA GTG ATT GCC 1372
 Lys Ala Thr Asp Thr Leu Ile Glu Asn Cys Ala Lys Glu Val Ile Ala
 235 240 245
 35
 ATT GTG ACA CAC GGT ATA TTT TCT GGC GGC GCC CGC GAG AAG TTG CGC 1420
 Ile Val Thr His Gly Ile Phe Ser Gly Gly Ala Arg Glu Lys Leu Arg
 250 255 260 265
 AAC AGC AAG CTG GCA CGG ATC GTA AGC ACA AAT ACG GTG CCA GTG GAC 1468
 Asn Ser Lys Leu Ala Arg Ile Val Ser Thr Asn Thr Val Pro Val Asp
 270 275 280
 40
 CTC AAT CTA GAT ATC TAC CAC CAA ATT GAC ATT AGT GCC ATT TTG GCC 1516
 Leu Asn Leu Asp Ile Tyr His Gln Ile Asp Ile Ser Ala Ile Leu Ala
 285 290 295
 45
 GAG GCA ATT AGA AGG CTT CAC AAC GGG GAA AGT GTG TCG TAC CTG TTC 1564
 Glu Ala Ile Arg Arg Leu His Asn Gly Glu Ser Val Ser Tyr Leu Phe
 300 305 310
 50
 AAT AAC GCT GTC ATG TAGTGCTGTC AGTGGCAGAT GCATGATCGC TGGCCTAATT 1619
 Asn Asn Ala Val Met
 315
 ATCTGTGTAA GTTGATACAA TGCAGTAAAT ACAGTACATA AAACCTGAATG TTTTTCACCT 1679

AGGGGTGCTT TGTGTTCTG ATAGCGTGTG TGCGAATTTG GAGGTGAAAG TTGAACATCA 1739
 CGTAATGAAT ACAACAAGA TTGCACATTA GGAAAAGCGA TAAATTATTT ATTATTTGCA 1799
 5 ACTGGCCTTT GAGCGTTTAA GCCTGAACAT TTTTGCCCTT TTGTTTGACC GTACCGTTAT 1859
 CACTCGTCCT TATATATGGC TATCCTTCTC TTCCGGAAC TCTTCGAGCG TA 1911

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 318 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Met Ser Ser Asn Ser Ile Lys Leu Leu Ala Gly Asn Ser His Pro Asp
 1 5 10 15
 Leu Ala Glu Lys Val Ser Val Arg Leu Gly Val Pro Leu Ser Lys Ile
 20 25 30
 Gly Val Tyr His Tyr Ser Asn Lys Glu Thr Ser Val Thr Ile Gly Glu
 35 40 45
 Ser Ile Arg Asp Glu Asp Val Tyr Ile Ile Gln Thr Gly Thr Gly Glu
 50 55 60
 Gln Glu Ile Asn Asp Phe Leu Met Glu Leu Leu Ile Met Ile His Ala
 65 70 75 80
 Cys Arg Ser Ala Ser Ala Arg Lys Ile Thr Ala Val Ile Pro Asn Phe
 85 90 95
 Pro Tyr Ala Arg Gln Asp Lys Lys Asp Lys Ser Arg Ala Pro Ile Thr
 100 105 110
 Ala Lys Leu Val Ala Lys Met Leu Glu Thr Ala Gly Cys Asn His Val
 115 120 125
 Ile Thr Met Asp Leu His Ala Ser Gln Ile Gln Gly Phe Phe His Ile
 130 135 140
 Pro Val Asp Asn Leu Tyr Ala Glu Pro Asn Ile Leu His Tyr Ile Gln
 145 150 155 160
 His Asn Val Asp Phe Gln Asn Ser Met Leu Val Ala Pro Asp Ala Gly
 165 170 175
 Ser Ala Lys Arg Thr Ser Thr Leu Ser Asp Lys Leu Asn Leu Asn Phe
 180 185 190

Ala Leu Ile His Lys Glu Arg Gln Lys Ala Asn Glu Val Ser Arg Met
 195 200 205

Val Leu Val Gly Asp Val Ala Asp Lys Ser Cys Ile Ile Val Asp Asp
 210 215 220

Met Ala Asp Thr Cys Gly Thr Leu Val Lys Ala Thr Asp Thr Leu Ile
 225 230 235 240

Glu Asn Cys Ala Lys Glu Val Ile Ala Ile Val Thr His Gly Ile Phe
 245 250 255

Ser Gly Gly Ala Arg Glu Lys Leu Arg Asn Ser Lys Leu Ala Arg Ile
 260 265 270

Val Ser Thr Asn Thr Val Pro Val Asp Leu Asn Leu Asp Ile Tyr His
 275 280 285

Gln Ile Asp Ile Ser Ala Ile Leu Ala Glu Ala Ile Arg Arg Leu His
 290 295 300

Asn Gly Glu Ser Val Ser Tyr Leu Phe Asn Asn Ala Val Met
 305 310 315

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 5369 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(iii) HYPOTHETISCH: NEIN

(iii) ANTISENSE: NEIN

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: 5'UTR
- (B) LAGE: 1..54

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 55..1482

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 1767..3299

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 3588..4703

	GTC TAC CGT GAT CTC AAG CAG TCT CTG ATA GAT ATG GAA TCT TTA TTT Val Tyr Arg Asp Leu Lys Gln Ser Leu Ile Asp Met Glu Ser Leu Phe 180 185 190	633
5	AAA CTG CAA AAA AAT CAG GTC ACA ATT AAG AAC TCC CCA AAT GCC CAG Lys Leu Gln Lys Asn Gln Val Thr Ile Lys Asn Ser Pro Asn Ala Gln 195 200 205	681
10	AAC CTA CCA ATA CAC AAA CCG TTG GAT ATT CGC TTT GAA AAT GTT ACG Asn Leu Pro Ile His Lys Pro Leu Asp Ile Arg Phe Glu Asn Val Thr 210 215 220 225	729
15	TTT GGC TAT GAC CCG GAG CGG CGT ATA TTG AAC AAT GTT TCG TTT ACC Phe Gly Tyr Asp Pro Glu Arg Arg Ile Leu Asn Asn Val Ser Phe Thr 230 235 240	777
20	ATC CCA GCT GGA ATG AAG ACT GCC ATA GTA GGC CCA TCG GGC TCG GGG Ile Pro Ala Gly Met Lys Thr Ala Ile Val Gly Pro Ser Gly Ser Gly 245 250 255	825
25	AAG TCC ACC ATT TTG AAG CTC GTA TTT AGA TTC TAT GAG CCC GAG CAA Lys Ser Thr Ile Leu Lys Leu Val Phe Arg Phe Tyr Glu Pro Glu Gln 260 265 270	873
30	GGT CGT ATC CTA GTT GGC GGC ACA GAT ATC CGC GAT TTA GAC TTG CTT Gly Arg Ile Leu Val Gly Gly Thr Asp Ile Arg Asp Leu Asp Leu Leu 275 280 285	921
35	TCT TTA CGG AAG GCT ATC GGT GTC GTG CCC CAA GAT ACT CCT CTC TTC Ser Leu Arg Lys Ala Ile Gly Val Val Pro Gln Asp Thr Pro Leu Phe 290 295 300 305	969
40	AAT GAC ACA ATC TGG GAG AAT GTT AAA TTC GGC AAT ATC AGT TCC TCT Asn Asp Thr Ile Trp Glu Asn Val Lys Phe Gly Asn Ile Ser Ser Ser 310 315 320	1017
45	GAC GAT GAG ATT CTC AGG GCC ATA GAA AAA GCT CAA CTC ACG AAG CTA Asp Asp Glu Ile Leu Arg Ala Ile Glu Lys Ala Gln Leu Thr Lys Leu 325 330 335	1065
50	CTC CAG AAC CTA CCA AAG GGC GCT TCC ACC GTT GTA GGG GAG CGC GGT Leu Gln Asn Leu Pro Lys Gly Ala Ser Thr Val Val Gly Glu Arg Gly 340 345 350	1113
55	TTG ATG ATC AGC GGA GGT GAG AAA CAA AGG CTT GCT ATT GCT CGT GTG Leu Met Ile Ser Gly Gly Glu Lys Gln Arg Leu Ala Ile Ala Arg Val 355 360 365	1161
60	CTT TTG AAG GAC GCT CCG CTG ATG TTT TTC GAC GAG GCT ACA AGT GCT Leu Leu Lys Asp Ala Pro Leu Met Phe Phe Asp Glu Ala Thr Ser Ala 370 375 380 385	1209

	CTG GAT ACA CAC ACA GAG CAG GCA CTC TTG CAC ACC ATT CAG CAG AAC Leu Asp Thr His Thr Glu Gln Ala Leu Leu His Thr Ile Gln Gln Asn 390 395 400	1257
5	TTT TCT TCC AAT TCA AAG ACG AGC GTT TAC GTT GCC CAT AGA CTG CGC Phe Ser Ser Asn Ser Lys Thr Ser Val Tyr Val Ala His Arg Leu Arg 405 410 415	1305
10	ACA ATC GCT GAT GCA GAT AAG ATC ATT GTT CTT GAA CAA GGT TCT GTC Thr Ile Ala Asp Ala Asp Lys Ile Ile Val Leu Glu Gln Gly Ser Val 420 425 430	1353
15	CGC GAA GAG GGC ACA CAC AGC TCG CTG TTA GCG TCA CAA GGA TCC CTA Arg Glu Glu Gly Thr His Ser Ser Leu Leu Ala Ser Gln Gly Ser Leu 435 440 445	1401
20	TAC CGG GGT CTG TGG GAT ATT CAG GAA AAC CTA ACG CTT CCG GAA CGG Tyr Arg Gly Leu Trp Asp Ile Gln Glu Asn Leu Thr Leu Pro Glu Arg 450 455 460 465	1449
	CCT GAG CAG TCA ACC GGA TCT CAG CAT GCA TAGACGTCTG ACTAGAGATT Pro Glu Gln Ser Thr Gly Ser Gln His Ala 470 475	1499
25	ATATAATAAC CCTCGAGCCA AAATTATACG GCGCTAACAA GTAAAAATTT TAGTTACTTT TCTGACTTCT CTACGCTGAC TTCTCTACCC TTCTAACATA GTTAATTGAA GTAGTGGTTA ATGACGACTG CATTTTATTA TTGTCCACTT TGCATTAGAA GTACTAGTGC TTAAGCGCTC TTTAGGCCGC TTTCTTCTTC TTTGTCCAGGC CGCAAGGTAA AGGAAGCACC AACGGATTGC TACCGCTGCT ATTCCTGCTC TCTCAAG ATG TGT GGC ATA TTA GGC GTT GTG Met Cys Gly Ile Leu Gly Val Val 1 5	1559
30		1619
		1679
		1739
35		1790
	CTA GCC GAT CAG TCG AAG GTG GTC GCC CCT GAG TTG TTT GAT GGC TCA Leu Ala Asp Gln Ser Lys Val Val Ala Pro Glu Leu Phe Asp Gly Ser 10 15 20	1838
40	CTG TTC TTA CAG CAT CGC GGT CAA GAT GCT GCC GGG ATT GCT ACG TGC Leu Phe Leu Gln His Arg Gly Gln Asp Ala Ala Gly Ile Ala Thr Cys 25 30 35 40	1886
45	GGC CCC GGT GGG CGC TTG TAC CAA TGT AAG GGC AAT GGT ATG GCA CGG Gly Pro Gly Gly Arg Leu Tyr Gln Cys Lys Gly Asn Gly Met Ala Arg 45 50 55	1934
50	GAC GTG TTC ACG CAA GCT CGG ATG TCA GGG TTG GTT GGC TCT ATG GGG Asp Val Phe Thr Gln Ala Arg Met Ser Gly Leu Val Gly Ser Met Gly 60 65 70	1982
55		

5	ATT GCA CAC CTG AGA TAT CCC ACT GCA GGC TCC AGT GCG AAC TCA GAA Ile Ala His Leu Arg Tyr Pro Thr Ala Gly Ser Ser Ala Asn Ser Glu 75 80 85	2030
10	GCG CAG CCA TTC TAT GTG AAT AGT CCC TAC GGA ATT TGC ATG AGT CAT Ala Gln Pro Phe Tyr Val Asn Ser Pro Tyr Gly Ile Cys Met Ser His 90 95 100	2078
15	AAT GGT AAT CTG GTG AAC ACG ATG TCT CTA CGT AGA TAT CTT GAT GAA Asn Gly Asn Leu Val Asn Thr Met Ser Leu Arg Arg Tyr Leu Asp Glu 105 110 115 120	2126
20	GAC GTT CAC CGT CAT ATT AAC ACG GAC AGC GAT TCT GAG CTA CTG CTT Asp Val His Arg His Ile Asn Thr Asp Ser Asp Ser Glu Leu Leu Leu 125 130 135	2174
25	AAT ATA TTT GCC GCG GAG CTG GAA AAG TAC AAC AAA TAT CGT GTG AAC Asn Ile Phe Ala Ala Glu Leu Glu Lys Tyr Asn Lys Tyr Arg Val Asn 140 145 150	2222
30	AAC GAT GAT ATA TTT TGT GCT CTA GAG GGT GTT TAC AAA CGT TGT CGC Asn Asp Asp Ile Phe Cys Ala Leu Glu Gly Val Tyr Lys Arg Cys Arg 155 160 165	2270
35	GGT GGC TAT GCT TGT GTT GGC ATG TTG GCG GGA TAT GGA TTG TTT GGT Gly Gly Tyr Ala Cys Val Gly Met Leu Ala Gly Tyr Gly Leu Phe Gly 170 175 180	2318
40	TTC CGG GAC CCC AAT GGG ATC AGG CCG CTA TTG TTT GGT GAG CGC GTC Phe Arg Asp Pro Asn Gly Ile Arg Pro Leu Leu Phe Gly Glu Arg Val 185 190 195 200	2366
45	AAC GAT GAC GGC ACC ATG GAC TAC ATG CTA GCG TCC GAA AGT GTC GTT Asn Asp Asp Gly Thr Met Asp Tyr Met Leu Ala Ser Glu Ser Val Val 205 210 215	2414
50	CTT AAG GCC CAC CGC TTC CAA AAC ATA CGT GAT ATT CTT CCC GGC CAA Leu Lys Ala His Arg Phe Gln Asn Ile Arg Asp Ile Leu Pro Gly Gln 220 225 230	2462
55	GCC GTC ATT ATC CCT AAA ACG TGC GGC TCC AGT CCA CCA GAG TTC CGG Ala Val Ile Ile Pro Lys Thr Cys Gly Ser Ser Pro Pro Glu Phe Arg 235 240 245	2510
60	CAG GTA GTG CCA ATT GAG GCC TAC AAA CCG GAC TTG TTT GAG TAC GTG Gln Val Val Pro Ile Glu Ala Tyr Lys Pro Asp Leu Phe Glu Tyr Val 250 255 260	2558
65	TAT TTC GCT CGT GCT GAC AGC GTT CTG GAC GGT ATT TCC GTT TAC CAT Tyr Phe Ala Arg Ala Asp Ser Val Leu Asp Gly Ile Ser Val Tyr His 265 270 275 280	2606

	ACA CGC CTG TTG ATG GGT ATC AAA CTT GCC GAG AAC ATC AAA AAA CAG	2654
	Thr Arg Leu Leu Met Gly Ile Lys Leu Ala Glu Asn Ile Lys Lys Gln	
	285 290 295	
5	ATC GAT CTG GAC GAA ATT GAC GTT GTT GTA TCT GTT CCT GAC ACT GCA	2702
	Ile Asp Leu Asp Glu Ile Asp Val Val Val Ser Val Pro Asp Thr Ala	
	300 305 310	
10	CGT ACC TGT GCA TTG GAG TGT GCC AAC CAT TTA AAC AAA CCT TAT CGC	2750
	Arg Thr Cys Ala Leu Glu Cys Ala Asn His Leu Asn Lys Pro Tyr Arg	
	315 320 325	
15	GAA GGA TTT GTC AAG AAC AGA TAT GTT GGA AGA ACA TTT ATC ATG CCA	2798
	Glu Gly Phe Val Lys Asn Arg Tyr Val Gly Arg Thr Phe Ile Met Pro	
	330 335 340	
20	AAC CAA AAA GAG CGA GTA TCT TCT GTG CGC CGC AAG TTG AAC CCA ATG	2846
	Asn Gln Lys Glu Arg Val Ser Ser Val Arg Arg Lys Leu Asn Pro Met	
	345 350 355 360	
25	AAC TCA GAA TTT AAA GAC AAG CGC GTG CTG ATT GTC GAT GAT TCC ATT	2894
	Asn Ser Glu Phe Lys Asp Lys Arg Val Leu Ile Val Asp Asp Ser Ile	
	365 370 375	
30	GTG CGA GGT ACC ACT TCC AAA GAG ATT GTT AAC ATG GCG AAG GAA TCC	2942
	Val Arg Gly Thr Thr Ser Lys Glu Ile Val Asn Met Ala Lys Glu Ser	
	380 385 390	
35	GGT GCT GCC AAG GTC TAC TTT GCC TCT GCA GCG CCA GCA ATT CGT TTC	2990
	Gly Ala Ala Lys Val Tyr Phe Ala Ser Ala Ala Pro Ala Ile Arg Phe	
	395 400 405	
40	AAT CAC ATC TAC GGG ATT GAC CTA GCA GAT ACT AAG CAG CTT GTC GCC	3038
	Asn His Ile Tyr Gly Ile Asp Leu Ala Asp Thr Lys Gln Leu Val Ala	
	410 415 420	
45	TAC AAC AGA ACT GTT GAA GAA ATC ACT GCG GAG CTG GGC TGT GAC CGC	3086
	Tyr Asn Arg Thr Val Glu Glu Ile Thr Ala Glu Leu Gly Cys Asp Arg	
	425 430 435 440	
50	GTC ATC TAT CAA TCT TTG GAT GAC CTC ATC GAC TGT TGC AAG ACA GAC	3134
	Val Ile Tyr Gln Ser Leu Asp Asp Leu Ile Asp Cys Cys Lys Thr Asp	
	445 450 455	
55	ATC ATC TCA GAA TTT GAA GTT GGA GTT TTC ACT GGT AAC TAC GTT ACA	3182
	Ile Ile Ser Glu Phe Glu Val Gly Val Phe Thr Gly Asn Tyr Val Thr	
	460 465 470	
60	GGT GTT GAG GAT GTG TAC TTG CAG GAA TTA GAA CGT TGC CGC GCT CTT	3230
	Gly Val Glu Asp Val Tyr Leu Gln Glu Leu Glu Arg Cys Arg Ala Leu	
	475 480 485	

AAT AAC TCG AAT AAG GGT GAA GCG AAG GCC GAG GTT GAT ATT GGT CTC 3278
 Asn Asn Ser Asn Lys Gly Glu Ala Lys Ala Glu Val Asp Ile Gly Leu
 490 495 500

5 TAC AAT TCT GCC GAC TAT TAGCGGCGCC GTTGCCGGCA TCCGGCCCCA 3326
 Tyr Asn Ser Ala Asp Tyr
 505 510

10 TATATAGACT CATCGGGACC TAAATAAGC CTTTACAGAT CATTATCTAC AAATATAGAT 3386
 ACCATTAAAA GCCTGACTTT CGACTTACTC CTAGCACACC CCGTTGTATC CCTGTGCTTG 3446
 CTTTCTTAAA TGCCGTTGGT TAGGCTTTGG ACTTAGCGTC CCGCCCATTT TCTAGCATGT 3506

15 GCAGATCTAG CAAATTTGGC CTAAGACAAG AAGATCCATT CGGCACCCAC ATCCTGGAGC 3566
 CAGCACACAG TGGACCCAGA C ATG AGC AGC GGC AAT ATA TGG AAG CAA TTG 3617
 Met Ser Ser Gly Asn Ile Trp Lys Gln Leu
 1 5 10

20 CTA GAG GAG AAT AGC GAA CAG CTG GAC CAG TCC ACT ACG GAG ACT TAC 3665
 Leu Glu Glu Asn Ser Glu Gln Leu Asp Gln Ser Thr Thr Glu Thr Tyr
 15 20 25

25 GTG GTA TGC TGC GAG AAC GAA GAT TCC CTT AAC CAG TTT TTG CAA CAA 3713
 Val Val Cys Cys Glu Asn Glu Asp Ser Leu Asn Gln Phe Leu Gln Gln
 30 35 40

30 TGT TGG CAG ATT GAC GAG GGC GAG AAG GTG ACC AAC CTG GAG CCG TTG 3761
 Cys Trp Gln Ile Asp Glu Gly Glu Lys Val Thr Asn Leu Glu Pro Leu
 45 50 55

35 GGA TTC TTT ACA AAG GTG GTT TCG CGC GAC GAA GAG AAC CTC CGG CTC 3809
 Gly Phe Phe Thr Lys Val Val Ser Arg Asp Glu Glu Asn Leu Arg Leu
 60 65 70

40 AAC GTA TAC TAT GCC AAG AGC CCA CTG GAT GCA CAG ACG CTG CAG TTT 3857
 Asn Val Tyr Tyr Ala Lys Ser Pro Leu Asp Ala Gln Thr Leu Gln Phe
 75 80 85 90

CTG GGC GTG TTC CTG CGC CAA ATG GAA ACC TCA CAA ATA CGT TGG ATC 3905
 Leu Gly Val Phe Leu Arg Gln Met Glu Thr Ser Gln Ile Arg Trp Ile
 95 100 105

45 TTC CTA CTG GAC TGG CTG CTA GAC GAT AAA CGA TTA TGG CTA CGT CAA 3953
 Phe Leu Leu Asp Trp Leu Leu Asp Asp Lys Arg Leu Trp Leu Arg Gln
 110 115 120

50 CTG CGG AAC TCG TGG GCC GCC TTG GAG GAA GCG CAG GTG GCA CCC TTT 4001
 Leu Arg Asn Ser Trp Ala Ala Leu Glu Glu Ala Gln Val Ala Pro Phe
 125 130 135

CCA GGT GGC GCT GTG GTG GTG GTC CTC AAC CCG AGT CAC GTG ACA CAA 4049
 Pro Gly Gly Ala Val Val Val Leu Asn Pro Ser His Val Thr Gln
 140 145 150

5 CTG GAG CGA AAC ACG ATG GTT TGG AAC TCC CGC CGT CTG GAC CTG GTA 4097
 Leu Glu Arg Asn Thr Met Val Trp Asn Ser Arg Arg Leu Asp Leu Val
 155 160 165 170

10 CAC CAG ACA CTG CGA GCT GCA TGC CTC AAC ACC GGC TCG GCG CTA GTT 4145
 His Gln Thr Leu Arg Ala Ala Cys Leu Asn Thr Gly Ser Ala Leu Val
 175 180 185

15 ACA CTT GAT CCT AAT ACT GCG CGC GAA GAC GTC ATG CAC ATA TGT GCG 4193
 Thr Leu Asp Pro Asn Thr Ala Arg Glu Asp Val Met His Ile Cys Ala
 190 195 200

20 CTG CTT GCG GGG CTG CCT ACA TCC CGT CCC GTC GCG ATG CTA AGC CTG 4241
 Leu Leu Ala Gly Leu Pro Thr Ser Arg Pro Val Ala Met Leu Ser Leu
 205 210 215

CAA AGT CTA TTC ATC CCC CAC GGT GCA GAT TCC ATC GGC AAG ATC TGC 4289
 Gln Ser Leu Phe Ile Pro His Gly Ala Asp Ser Ile Gly Lys Ile Cys
 220 225 230

25 ACC ATC GCG CCC GAG TTC CCT GTT GCT ACG GTG TTC GAC AAC GAT TTT 4337
 Thr Ile Ala Pro Glu Phe Pro Val Ala Thr Val Phe Asp Asn Asp Phe
 235 240 245 250

30 GTG AGC TCG ACA TTC GAG GCC GCA ATT GCT CCA GAA CTT ACT CCA GGA 4385
 Val Ser Ser Thr Phe Glu Ala Ala Ile Ala Pro Glu Leu Thr Pro Gly
 255 260 265

35 CCA CGT GTG CCA TCT GAC CAC CCA TGG CTA ACA GAG CCT ACC AAC CCC 4433
 Pro Arg Val Pro Ser Asp His Pro Trp Leu Thr Glu Pro Thr Asn Pro
 270 275 280

40 CCT TCG GAG GCA ACC GCT TGG CAT TTC GAT CTC CAA GGT CGC CTC GCT 4481
 Pro Ser Glu Ala Thr Ala Trp His Phe Asp Leu Gln Gly Arg Leu Ala
 285 290 295

ACC CTA TAC CGG CAT CTT GGT GAC TCT AAC AAG GCC ATA TCT GTT ACT 4529
 Thr Leu Tyr Arg His Leu Gly Asp Ser Asn Lys Ala Ile Ser Val Thr
 300 305 310

45 CAG CAC CGC TTC CAC AAG CCC CGC TCG GAA GAT TAT GCA TAC GAA TTC 4577
 Gln His Arg Phe His Lys Pro Arg Ser Glu Asp Tyr Ala Tyr Glu Phe
 315 320 325 330

50 GAG CTG CCG TCT AAG CAC CCT ACA ATA CGT GAC CTC ATA CGC TCT GCC 4625
 Glu Leu Pro Ser Lys His Pro Thr Ile Arg Asp Leu Ile Arg Ser Ala
 335 340 345

55

GCA GCC GAC TCA CCG AAC GAC GTC GCT GAC TCC ATC GAT GGG CTT ATG 4673
 Ala Ala Asp Ser Pro Asn Asp Val Ala Asp Ser Ile Asp Gly Leu Met
 350 355 360

GAT GGT ATC GTA CAA AGG AAT GTT CAT TGACGTCGAC ACAAAAATTT 4720
 Asp Gly Ile Val Gln Arg Asn Val His
 365 370

TGTTACTGTT CTCTCGAGAA CTATTCTCAT CCAGTACTGA CATATTAGAA GGCGAAGTGA 4780

ACTAGGATTT ATATAAGTA GCCTTCAGGC AATTGCACAG GGTCTATTGA GTCGCTGCCG 4840

TTCACGAGAG AGCCCAATAT ATCGAGGACT AATTGGTCAC TTTTGTTTTG CTATACTCAC 4900

CCTGTATTTG CTAATCATTT ATCCGCTTTG TCCAAGTGGT TCGGAAGATA TCGAGCCAGA 4960

ACATTAGAAT CTGGTTTGCC GCATCCTAGA GCTGTCTCCA AGCCAGTTGA ACCGTTGCCG 5020

GAGATTACCG CAGCCGGTTT GATCAGAGTA CTGGTGACTG CCAGCACCCA CGTTTGTCAC 5080

TTATAAATAT ACGCCCTGTG GAGCCATAGC CATTGGCATA AAGAGAAGAG CACCCCGTGC 5140

CACGATGCAG ACACTTCCGG TGTACCCAGC GTCACAGACT GCGTCGCCTA CGAAGCGTGA 5200

ACTTGCAGCG GCGCCCTCGG TGCCGCAGGA CGGCGCCCGG CTGCCTGCGC AGCTCACTTT 5260

AGTGACGCCC CCAGAACCTG ATATCCAGAA GAAGTCAGTG CGATCTCAGG TCGCGCGTTT 5320

AAGCATCTCG GAGACAGATG TAGTGAAGAG TGATATCGTG GCTAAGCTT 5369

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 4:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

(A) LÄNGE: 475 Aminosäuren

(B) ART: Aminosäure

(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

Met Asp Arg Gly Cys Lys Gly Ile Ser Tyr Val Leu Ser Ala Met Val
 1 5 10 15

Phe His Ile Ile Pro Ile Thr Phe Glu Ile Ser Met Val Cys Gly Ile
 20 25 30

Leu Thr Tyr Gln Phe Gly Ala Ser Phe Ala Ala Ile Thr Phe Ser Thr
 35 40 45

Met Leu Leu Tyr Ser Ile Phe Thr Phe Arg Thr Thr Ala Trp Arg Thr
 50 55 60

Arg Phe Arg Arg Asp Ala Asn Lys Ala Asp Asn Lys Ala Ala Ser Val
 65 70 75 80

EP 0 927 761 A2

Ala Leu Asp Ser Leu Ile Asn Phe Glu Ala Val Lys Tyr Phe Asn Asn
85 90 95

5 Glu Lys Tyr Leu Ala Asp Lys Tyr His Thr Ser Leu Met Lys Tyr Arg
100 105 110

Asp Ser Gln Ile Lys Val Ser Gln Ser Leu Ala Phe Leu Asn Thr Gly
115 120 125

10 Gln Asn Leu Ile Phe Thr Thr Ala Leu Thr Ala Met Met Tyr Met Ala
130 135 140

Cys Asn Gly Val Met Gln Gly Ser Leu Thr Val Gly Asp Leu Val Leu
145 150 155 160

15 Ile Asn Gln Leu Val Phe Gln Leu Ser Val Pro Leu Asn Phe Leu Gly
165 170 175

Ser Val Tyr Arg Asp Leu Lys Gln Ser Leu Ile Asp Met Glu Ser Leu
180 185 190

20 Phe Lys Leu Gln Lys Asn Gln Val Thr Ile Lys Asn Ser Pro Asn Ala
195 200 205

Gln Asn Leu Pro Ile His Lys Pro Leu Asp Ile Arg Phe Glu Asn Val
210 215 220

25 Thr Phe Gly Tyr Asp Pro Glu Arg Arg Ile Leu Asn Asn Val Ser Phe
225 230 235 240

30 Thr Ile Pro Ala Gly Met Lys Thr Ala Ile Val Gly Pro Ser Gly Ser
245 250 255

Gly Lys Ser Thr Ile Leu Lys Leu Val Phe Arg Phe Tyr Glu Pro Glu
260 265 270

35 Gln Gly Arg Ile Leu Val Gly Gly Thr Asp Ile Arg Asp Leu Asp Leu
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Lys Ala Ile Gly Val Val Pro Gln Asp Thr Pro Leu
290 295 300

40 Phe Asn Asp Thr Ile Trp Glu Asn Val Lys Phe Gly Asn Ile Ser Ser
305 310 315 320

Ser Asp Asp Glu Ile Leu Arg Ala Ile Glu Lys Ala Gln Leu Thr Lys
325 330 335

Leu Leu Gln Asn Leu Pro Lys Gly Ala Ser Thr Val Val Gly Glu Arg
340 345 350

50 Gly Leu Met Ile Ser Gly Gly Glu Lys Gln Arg Leu Ala Ile Ala Arg
355 360 365

55

Val Leu Leu Lys Asp Ala Pro Leu Met Phe Phe Asp Glu Ala Thr Ser
 370 375 380

5 Ala Leu Asp Thr His Thr Glu Gln Ala Leu Leu His Thr Ile Gln Gln
 385 390 395 400

Asn Phe Ser Ser Asn Ser Lys Thr Ser Val Tyr Val Ala His Arg Leu
 405 410 415

10 Arg Thr Ile Ala Asp Ala Asp Lys Ile Ile Val Leu Glu Gln Gly Ser
 420 425 430

15 Val Arg Glu Glu Gly Thr His Ser Ser Leu Leu Ala Ser Gln Gly Ser
 435 440 445

Leu Tyr Arg Gly Leu Trp Asp Ile Gln Glu Asn Leu Thr Leu Pro Glu
 450 455 460

20 Arg Pro Glu Gln Ser Thr Gly Ser Gln His Ala
 465 470 475

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 5:

25 (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 510 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (D) TOPOLOGIE: linear

30 (ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

35 Met Cys Gly Ile Leu Gly Val Val Leu Ala Asp Gln Ser Lys Val Val
 1 5 10 15

Ala Pro Glu Leu Phe Asp Gly Ser Leu Phe Leu Gln His Arg Gly Gln
 20 25 30

40 Asp Ala Ala Gly Ile Ala Thr Cys Gly Pro Gly Gly Arg Leu Tyr Gln
 35 40 45

Cys Lys Gly Asn Gly Met Ala Arg Asp Val Phe Thr Gln Ala Arg Met
 50 55 60

45 Ser Gly Leu Val Gly Ser Met Gly Ile Ala His Leu Arg Tyr Pro Thr
 65 70 75 80

Ala Gly Ser Ser Ala Asn Ser Glu Ala Gln Pro Phe Tyr Val Asn Ser
 85 90 95

50 Pro Tyr Gly Ile Cys Met Ser His Asn Gly Asn Leu Val Asn Thr Met
 100 105 110

55

Ser Leu Arg Arg Tyr Leu Asp Glu Asp Val His Arg His Ile Asn Thr
 115 120 125
 Asp Ser Asp Ser Glu Leu Leu Leu Asn Ile Phe Ala Ala Glu Leu Glu
 130 135 140
 Lys Tyr Asn Lys Tyr Arg Val Asn Asn Asp Asp Ile Phe Cys Ala Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Val Tyr Lys Arg Cys Arg Gly Gly Tyr Ala Cys Val Gly Met
 165 170 175
 Leu Ala Gly Tyr Gly Leu Phe Gly Phe Arg Asp Pro Asn Gly Ile Arg
 180 185 190
 Pro Leu Leu Phe Gly Glu Arg Val Asn Asp Asp Gly Thr Met Asp Tyr
 195 200 205
 Met Leu Ala Ser Glu Ser Val Val Leu Lys Ala His Arg Phe Gln Asn
 210 215 220
 Ile Arg Asp Ile Leu Pro Gly Gln Ala Val Ile Ile Pro Lys Thr Cys
 225 230 235 240
 Gly Ser Ser Pro Pro Glu Phe Arg Gln Val Val Pro Ile Glu Ala Tyr
 245 250 255
 Lys Pro Asp Leu Phe Glu Tyr Val Tyr Phe Ala Arg Ala Asp Ser Val
 260 265 270
 Leu Asp Gly Ile Ser Val Tyr His Thr Arg Leu Leu Met Gly Ile Lys
 275 280 285
 Leu Ala Glu Asn Ile Lys Lys Gln Ile Asp Leu Asp Glu Ile Asp Val
 290 295 300
 Val Val Ser Val Pro Asp Thr Ala Arg Thr Cys Ala Leu Glu Cys Ala
 305 310 315 320
 Asn His Leu Asn Lys Pro Tyr Arg Glu Gly Phe Val Lys Asn Arg Tyr
 325 330 335
 Val Gly Arg Thr Phe Ile Met Pro Asn Gln Lys Glu Arg Val Ser Ser
 340 345 350
 Val Arg Arg Lys Leu Asn Pro Met Asn Ser Glu Phe Lys Asp Lys Arg
 355 360 365
 Val Leu Ile Val Asp Asp Ser Ile Val Arg Gly Thr Thr Ser Lys Glu
 370 375 380
 Ile Val Asn Met Ala Lys Glu Ser Gly Ala Ala Lys Val Tyr Phe Ala
 385 390 395 400

Ser Ala Ala Pro Ala Ile Arg Phe Asn His Ile Tyr Gly Ile Asp Leu
 405 410 415

5 Ala Asp Thr Lys Gln Leu Val Ala Tyr Asn Arg Thr Val Glu Glu Ile
 420 425 430

Thr Ala Glu Leu Gly Cys Asp Arg Val Ile Tyr Gln Ser Leu Asp Asp
 435 440 445

10 Leu Ile Asp Cys Cys Lys Thr Asp Ile Ile Ser Glu Phe Glu Val Gly
 450 455 460

Val Phe Thr Gly Asn Tyr Val Thr Gly Val Glu Asp Val Tyr Leu Gln
 465 470 475 480

Glu Leu Glu Arg Cys Arg Ala Leu Asn Asn Ser Asn Lys Gly Glu Ala
 485 490 495

20 Lys Ala Glu Val Asp Ile Gly Leu Tyr Asn Ser Ala Asp Tyr
 500 505 510

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 6:

25 (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 371 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (D) TOPOLOGIE: linear

30 (ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

35 Met Ser Ser Gly Asn Ile Trp Lys Gln Leu Leu Glu Glu Asn Ser Glu
 1 5 10 15

Gln Leu Asp Gln Ser Thr Thr Glu Thr Tyr Val Val Cys Cys Glu Asn
 20 25 30

40 Glu Asp Ser Leu Asn Gln Phe Leu Gln Gln Cys Trp Gln Ile Asp Glu
 35 40 45

Gly Glu Lys Val Thr Asn Leu Glu Pro Leu Gly Phe Phe Thr Lys Val
 50 55 60

45 Val Ser Arg Asp Glu Glu Asn Leu Arg Leu Asn Val Tyr Tyr Ala Lys
 65 70 75 80

Ser Pro Leu Asp Ala Gln Thr Leu Gln Phe Leu Gly Val Phe Leu Arg
 85 90 95

50 Gln Met Glu Thr Ser Gln Ile Arg Trp Ile Phe Leu Leu Asp Trp Leu
 100 105 110

55

Leu Asp Asp Lys Arg Leu Trp Leu Arg Gln Leu Arg Asn Ser Trp Ala
 115 120 125

Ala Leu Glu Glu Ala Gln Val Ala Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val Val
 130 135 140

Val Val Leu Asn Pro Ser His Val Thr Gln Leu Glu Arg Asn Thr Met
 145 150 155 160

Val Trp Asn Ser Arg Arg Leu Asp Leu Val His Gln Thr Leu Arg Ala
 165 170 175

Ala Cys Leu Asn Thr Gly Ser Ala Leu Val Thr Leu Asp Pro Asn Thr
 180 185 190

Ala Arg Glu Asp Val Met His Ile Cys Ala Leu Leu Ala Gly Leu Pro
 195 200 205

Thr Ser Arg Pro Val Ala Met Leu Ser Leu Gln Ser Leu Phe Ile Pro
 210 215 220

His Gly Ala Asp Ser Ile Gly Lys Ile Cys Thr Ile Ala Pro Glu Phe
 225 230 235 240

Pro Val Ala Thr Val Phe Asp Asn Asp Phe Val Ser Ser Thr Phe Glu
 245 250 255

Ala Ala Ile Ala Pro Glu Leu Thr Pro Gly Pro Arg Val Pro Ser Asp
 260 265 270

His Pro Trp Leu Thr Glu Pro Thr Asn Pro Pro Ser Glu Ala Thr Ala
 275 280 285

Trp His Phe Asp Leu Gln Gly Arg Leu Ala Thr Leu Tyr Arg His Leu
 290 295 300

Gly Asp Ser Asn Lys Ala Ile Ser Val Thr Gln His Arg Phe His Lys
 305 310 315 320

Pro Arg Ser Glu Asp Tyr Ala Tyr Glu Phe Glu Leu Pro Ser Lys His
 325 330 335

Pro Thr Ile Arg Asp Leu Ile Arg Ser Ala Ala Ala Asp Ser Pro Asn
 340 345 350

Asp Val Ala Asp Ser Ile Asp Gly Leu Met Asp Gly Ile Val Gln Arg
 355 360 365

Asn Val His
 370

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 7:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 3616 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(iii) HYPOTHETISCH: NEIN

(iii) ANTISENSE: NEIN

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: 5'UTR
 (B) LAGE: 1..863

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
 (B) LAGE: 864..1316

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: intron
 (B) LAGE: 1317..1477

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
 (B) LAGE: 1478..2592

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: 3'UTR
 (B) LAGE: 2593..3616

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

35	GGGCCCCGGTG CCAGCTCGCC AGGTGCGGAC TCGCGCTCGG GCTGTGGGCG CTCTACCTGC	60
	TGCTGCTCGG CAGCTGCCTG ACGCGCGCGT ACGAGCTGTC GGATCTCGAA AACCTGGAAT	120
	CCGATTACTA CAGCTACGTG CTGGATGTGA ACTTCGCGCT GCTGAGCGCC ATGAGCGCGA	180
40	CCGGCCTCGC GATGGGCGCC GTGAGCGGCT CCCTCGGGAG CGCGCCGGTG CTCGCGCAGT	240
	GGCCGGCAGC GATCTGGGCC GTGCGCTTCC TGC GCGCCGC GGGCTATGTC GCGATAGTCC	300
	TAATCCTGCC GTTCCTGTCC GTCGTCGCAT TCCTGCAGCC GCTCTGCGAG CGCGCGCTGG	360
45	CGCTGTCCC GTTTGTGCGC GCGTGGGCA TGGACGGCGT GTTCAACTTC CTGCTGCTCT	420
	CCGCCGTGCT CTGGACTGTA TTCCTGGCCG TTCGCTGCT CCGCGCCGTC TACAGACTGC	480
	TGCGCTGGCT GGTCCGTCTT TTGGTCCGCC TGGCACGCCT GCTGCTGCGA GGCGCCCGTC	540
50	GGACGCCTGC GGCGGCCCC GAGGAGCCCG TCTAGCGTGC GCGCGTTCTA GGCCCCCTGAC	600
	AGCTCCTACC TGGTGCTGGC CGCCGGTAGG GCTCGCATCG TGCGGCGCAG GCCCATTGCT	660

TTTTGGCCCC CGCTGGATCA TCGTTTCTTT TACGTGAAAA GTTTGCAGCG ATGAGCTGCA 720
 GTATAAATAG GTTTTCTAGA TGCGCCAAAT CCCAGCTGGG TTTACCGGCG TCTGTTCTGGG 780
 5 ATAGTTACTT GATGGATGGG TCAACTTGAG AGCTTGGGTT TAGTGTGAC TCCTTCTCTT 840
 CATAGCACGC CGAACAAAGC GCA ATG ACT TAC AGA GAC GCA GCC ACG GCA 890
 Met Thr Tyr Arg Asp Ala Ala Thr Ala
 1 5
 10 CTG GAG CAC CTG GCG ACG TAC GCC GAG AAG GAC GGG CTG TCC GTG GAG 938
 Leu Glu His Leu Ala Thr Tyr Ala Glu Lys Asp Gly Leu Ser Val Glu
 10 15 20 25
 15 CAG TTG ATG GAC TCC AAG ACG CGG GGC GGG TTG ACG TAC AAC GAC TTC 986
 Gln Leu Met Asp Ser Lys Thr Arg Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Asp Phe
 30 35 40
 20 CTG GTC TTG CCG GGC AAG ATC GAC TTC CCA TCG TCG GAG GTG GTG CTG 1034
 Leu Val Leu Pro Gly Lys Ile Asp Phe Pro Ser Ser Glu Val Val Leu
 45 50 55
 25 TCG TCG CGC CTG ACC AAG AAG ATC ACC TTG AAC GCG CCG TTT GTG TCG 1082
 Ser Ser Arg Leu Thr Lys Lys Ile Thr Leu Asn Ala Pro Phe Val Ser
 60 65 70
 TCG CCG ATG GAC ACG GTG ACG GAG GCC GAC ATG GCG ATC CAC ATG GCG 1130
 Ser Pro Met Asp Thr Val Thr Glu Ala Asp Met Ala Ile His Met Ala
 75 80 85
 30 CTC CTG GGC GGC ATC GGG ATC ATC CAC CAC AAC TGC ACT GCG GAG GAG 1178
 Leu Leu Gly Gly Ile Gly Ile Ile His His Asn Cys Thr Ala Glu Glu
 90 95 100 105
 35 CAG GCG GAG ATG GTG CGC CGG GTC AAG AAG TAC GAA AAC GGG TTC ATC 1226
 Gln Ala Glu Met Val Arg Arg Val Lys Lys Tyr Glu Asn Gly Phe Ile
 110 115 120
 AAC GCC CCC GTG GTC GTG GGG CCG GAC GCG ACG GTG GCG GAC GTG CGC 1274
 Asn Ala Pro Val Val Val Gly Pro Asp Ala Thr Val Ala Asp Val Arg
 125 130 135
 40 CGG ATG AAG AAC GAG TTT GGG TTT GCA GGA TTT CCT GTG ACA 1316
 Arg Met Lys Asn Glu Phe Gly Phe Ala Gly Phe Pro Val Thr
 140 145 150
 45 GGTATGTTAG AGTGGCACGC GGGGCTGCAC GCTGGGATGA TGATCATAAA TCAATAACTT 1376
 TCGTTCTACT GACTGCGATC AAACGATCGT GTAGACACCT TTTACTCTGA CCGCAGACGT 1436
 50 GCAGCGCCTT TTTGGCAGGA ACATGTACTA ACACATCAGC A GAT GAT GGC AAG 1489
 Asp Asp Gly Lys
 1
 55

5	CCG ACC GGG AAG CTG CAG GGG ATC ATC ACG TCC CGT GAC ATC CAG TTT Pro Thr Gly Lys Leu Gln Gly Ile Ile Thr Ser Arg Asp Ile Gln Phe 5 10 15 20	1537
10	GTC GAG GAC GAG ACC CTG CTT GTG TCT GAG ATC ATG ACC AAG GAC GTC Val Glu Asp Glu Thr Leu Leu Val Ser Glu Ile Met Thr Lys Asp Val 25 30 35	1585
15	ATC ACT GGG AAG CAG GGC ATC AAC CTC GAG GAG GCG AAC CAG ATC CTG Ile Thr Gly Lys Gln Gly Ile Asn Leu Glu Glu Ala Asn Gln Ile Leu 40 45 50	1633
20	AAG AAC ACC AAG AAG GGC AAG CTG CCA ATT GTG GAC GAG GCG GGC TGC Lys Asn Thr Lys Lys Gly Lys Leu Pro Ile Val Asp Glu Ala Gly Cys 55 60 65	1681
25	CTG GTG TCC ATG CTT TCG AGA ACT GAC TTG ATG AAG AAC CAG TCC TAC Leu Val Ser Met Leu Ser Arg Thr Asp Leu Met Lys Asn Gln Ser Tyr 70 75 80	1729
30	CCA TTG GCC TCC AAG TCT GCC GAC ACC AAG CAG CTG CTC TGT GGT GCT Pro Leu Ala Ser Lys Ser Ala Asp Thr Lys Gln Leu Leu Cys Gly Ala 85 90 95 100	1777
35	GCG ATC GGC ACC ATC GAC GCG GAC AGG CAG AGA CTG GCG ATG CTG GTC Ala Ile Gly Thr Ile Asp Ala Asp Arg Gln Arg Leu Ala Met Leu Val 105 110 115	1825
40	GAG GCC GGT CTG GAC GTT GTT GTG CTA GAC TCC TCG CAG GGT AAC TCG Glu Ala Gly Leu Asp Val Val Val Leu Asp Ser Ser Gln Gly Asn Ser 120 125 130	1873
45	GTC TTC CAG ATC AAC ATG ATC AAG TGG ATC AAG GAG ACC TTC CCA GAC Val Phe Gln Ile Asn Met Ile Lys Trp Ile Lys Glu Thr Phe Pro Asp 135 140 145	1921
50	CTG CAG GTC ATT GCT GGC AAC GTG GTC ACC AGA GAG CAG GCT GCC AGC Leu Gln Val Ile Ala Gly Asn Val Val Thr Arg Glu Gln Ala Ala Ser 150 155 160	1969
55	TTG ATC CAC GCC GGC GCA GAC GGG TTG CGT ATC GGT ATG GGC TCT GGC Leu Ile His Ala Gly Ala Asp Gly Leu Arg Ile Gly Met Gly Ser Gly 165 170 175 180	2017
60	TCC ATC TGT ATC ACT CAG GAG GTG ATG GCC TGT GGT AGA CCA CAG GGT Ser Ile Cys Ile Thr Gln Glu Val Met Ala Cys Gly Arg Pro Gln Gly 185 190 195	2065
65	ACC GCT GTC TAC AAC GTC ACG CAG TTC GCC AAC CAG TTT GGT GTG CCA Thr Ala Val Tyr Asn Val Thr Gln Phe Ala Asn Gln Phe Gly Val Pro 200 205 210	2113

TGT ATT GCT GAC GGT GGT GTC CAG AAC ATC GGG CAC ATT ACC AAA GCT 2161
 Cys Ile Ala Asp Gly Gly Val Gln Asn Ile Gly His Ile Thr Lys Ala
 215 220 225

5 ATC GCT CTT GGC GCG TCC ACC GTC ATG ATG GGC GGT ATG CTG GCA GGC 2209
 Ile Ala Leu Gly Ala Ser Thr Val Met Met Gly Gly Met Leu Ala Gly
 230 235 240

10 ACT ACA GAG TCT CCA GGC GAG TAC TTC TTC AGG GAC GGG AAG AGA CTG 2257
 Thr Thr Glu Ser Pro Gly Glu Tyr Phe Phe Arg Asp Gly Lys Arg Leu
 245 250 255 260

15 AAG ACC TAC AGA GGT ATG GGC TCC ATC GAC GCC ATG CAA AAG ACT GAT 2305
 Lys Thr Tyr Arg Gly Met Gly Ser Ile Asp Ala Met Gln Lys Thr Asp
 265 270 275

20 GTC AAG GGT AAC GCC GCT ACC TCC CGT TAC TTC TCT GAG TCT GAC AAG 2353
 Val Lys Gly Asn Ala Ala Thr Ser Arg Tyr Phe Ser Glu Ser Asp Lys
 280 285 290

GTT CTG GTC GCT CAG GGT GTT ACT GGT TCT GTG ATC GAC AAG GGC TCC 2401
 Val Leu Val Ala Gln Gly Val Thr Gly Ser Val Ile Asp Lys Gly Ser
 295 300 305

25 ATC AAG AAG TAC ATT CCA TAT CTG TAC AAT GGT CTA CAG CAC TCG TGC 2449
 Ile Lys Lys Tyr Ile Pro Tyr Leu Tyr Asn Gly Leu Gln His Ser Cys
 310 315 320

30 CAG GAT ATC GGT GTG CGC TCT CTA GTG GAG TTC AGA GAG AAG GTG GAC 2497
 Gln Asp Ile Gly Val Arg Ser Leu Val Glu Phe Arg Glu Lys Val Asp
 325 330 335 340

35 TCT GGC TCG GTC AGA TTT GAG TTC AGA ACT CCA TCT GCC CAG TTG GAG 2545
 Ser Gly Ser Val Arg Phe Glu Phe Arg Thr Pro Ser Ala Gln Leu Glu
 345 350 355

GGT GGT GTG CAC AAC TTG CAC TCC TAC GAG AAG CGC CTA TTT GACTGAGTGC 2597
 Gly Gly Val His Asn Leu His Ser Tyr Glu Lys Arg Leu Phe Asp
 360 365 370

40 CACTAGGCC ACACATATAGA AGTGGATCCG GGCGCGATGG CACCCATACT TTTATATTAT 2657
 GTTGATTGAT GTACGTAAAC GATAGATATA ATAACAGACG CGGCATCTCA TTTGTATGCA 2717
 ATATATCTGG AACATGGTTA TGCGTACTCA ACTGTATGTA CTACTTTATA TACACAGCTC 2777

45 TGGGACACTT GGTGAGATAT ATGTTTCATT ATGTATGCCT CGCTATCGAA AGGTCTGGCA 2837
 TTATGGGCTA CTGGGTCTAA GAGTCATGGC TTATGAGTAT TTATTTATTT ATTTCTCTTC 2897

50 CTTTTCATTA AACTCCTCGA GCTTCTTTCT GTAATACTGC TCTCTAGACT TCTCCACATC 2957
 TGCTAATGAT GGTGGAAGTC GTTCGTTTTT CAAATCCGCT CTACGAGCGC GCTCGAAGTT 3017

55

AGACAGCGCC TCGTTCAGAC CTTACAGACCC GCGTGACAGC GCTCCACGAG GCAGCAGGCC 3077
 AGAATTCATT GTTTTTAGGT ACTGCACCTT ATCGCTCTCT TCTCTCAACA CGCTATACAT 3137
 5 TCGGGAAACC TTGGCAATCG CCAATATTTT ACTGCGTAGT GCACGCCGTT TTGCATCATC 3197
 GTCCAGAATA GACCGTTTTT TCTTCGATTT CTTGGAGCCA GGTATAACAG TTACAACCTG 3257
 CTCAGTGTTC TTGGACTTCA ATGTAGCACC TAAGTCCTCC CTTATAACAA AAGTCTCTTC 3317
 10 CTCCAATTCT TCTTCAGTAC AAATGTTTAA TATCGAAACC AACATTTTCAG TCACTTTCTC 3377
 GCCAACAAAT GGCAAAGACC AGGTGAATAC GTCCATGAAA TTCGGTAACC AATACGGATG 3437
 CTGTGACATG TTAAATTGTC TAATGTTTAT AACGTTATCC GAGTATTTTA GGACCGCGGC 3497
 15 CTTGTTCTTG TAAGTGTTCA AGTAGTTGGG TGCGCTGAAC AACGTAAGTA AACTAGGAAA 3557
 GCCCAGATTC TTGGTATTCT TGTACATTCT GTAGCCCTGA TCTTGGGCTT CGTGGGCCC 3616

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 8:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

(A) LÄNGE: 151 Aminosäuren

(B) ART: Aminosäure

(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

30 Met Thr Tyr Arg Asp Ala Ala Thr Ala Leu Glu His Leu Ala Thr Tyr
 1 5 10 15
 Ala Glu Lys Asp Gly Leu Ser Val Glu Gln Leu Met Asp Ser Lys Thr
 20 25 30
 35 Arg Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Asp Phe Leu Val Leu Pro Gly Lys Ile
 35 40 45
 Asp Phe Pro Ser Ser Glu Val Val Leu Ser Ser Arg Leu Thr Lys Lys
 40 50 55 60
 Ile Thr Leu Asn Ala Pro Phe Val Ser Ser Pro Met Asp Thr Val Thr
 65 70 75 80
 45 Glu Ala Asp Met Ala Ile His Met Ala Leu Leu Gly Gly Ile Gly Ile
 85 90 95
 Ile His His Asn Cys Thr Ala Glu Glu Gln Ala Glu Met Val Arg Arg
 100 105 110
 50 Val Lys Lys Tyr Glu Asn Gly Phe Ile Asn Ala Pro Val Val Val Gly
 115 120 125

Pro Asp Ala Thr Val Ala Asp Val Arg Arg Met Lys Asn Glu Phe Gly
 130 135 140

Phe Ala Gly Phe Pro Val Thr
 145 150

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 9:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 371 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

Asp Asp Gly Lys Pro Thr Gly Lys Leu Gln Gly Ile Ile Thr Ser Arg
 1 5 10 15

Asp Ile Gln Phe Val Glu Asp Glu Thr Leu Leu Val Ser Glu Ile Met
 20 25 30

Thr Lys Asp Val Ile Thr Gly Lys Gln Gly Ile Asn Leu Glu Glu Ala
 35 40 45

Asn Gln Ile Leu Lys Asn Thr Lys Lys Gly Lys Leu Pro Ile Val Asp
 50 55 60

Glu Ala Gly Cys Leu Val Ser Met Leu Ser Arg Thr Asp Leu Met Lys
 65 70 75 80

Asn Gln Ser Tyr Pro Leu Ala Ser Lys Ser Ala Asp Thr Lys Gln Leu
 85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ala Ile Gly Thr Ile Asp Ala Asp Arg Gln Arg Leu
 100 105 110

Ala Met Leu Val Glu Ala Gly Leu Asp Val Val Val Leu Asp Ser Ser
 115 120 125

Gln Gly Asn Ser Val Phe Gln Ile Asn Met Ile Lys Trp Ile Lys Glu
 130 135 140

Thr Phe Pro Asp Leu Gln Val Ile Ala Gly Asn Val Val Thr Arg Glu
 145 150 155 160

Gln Ala Ala Ser Leu Ile His Ala Gly Ala Asp Gly Leu Arg Ile Gly
 165 170 175

Met Gly Ser Gly Ser Ile Cys Ile Thr Gln Glu Val Met Ala Cys Gly
 180 185 190

Arg Pro Gln Gly Thr Ala Val Tyr Asn Val Thr Gln Phe Ala Asn Gln
 195 200 205
 5 Phe Gly Val Pro Cys Ile Ala Asp Gly Gly Val Gln Asn Ile Gly His
 210 215 220
 Ile Thr Lys Ala Ile Ala Leu Gly Ala Ser Thr Val Met Met Gly Gly
 225 230 235 240
 10 Met Leu Ala Gly Thr Thr Glu Ser Pro Gly Glu Tyr Phe Phe Arg Asp
 245 250 255
 Gly Lys Arg Leu Lys Thr Tyr Arg Gly Met Gly Ser Ile Asp Ala Met
 15 260 265 270
 Gln Lys Thr Asp Val Lys Gly Asn Ala Ala Thr Ser Arg Tyr Phe Ser
 275 280 285
 20 Glu Ser Asp Lys Val Leu Val Ala Gln Gly Val Thr Gly Ser Val Ile
 290 295 300
 Asp Lys Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ile Pro Tyr Leu Tyr Asn Gly Leu
 305 310 315 320
 25 Gln His Ser Cys Gln Asp Ile Gly Val Arg Ser Leu Val Glu Phe Arg
 325 330 335
 Glu Lys Val Asp Ser Gly Ser Val Arg Phe Glu Phe Arg Thr Pro Ser
 30 340 345 350
 Ala Gln Leu Glu Gly Gly Val His Asn Leu His Ser Tyr Glu Lys Arg
 355 360 365
 35 Leu Phe Asp
 370

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 10:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 2697 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(iii) HYPOTHETISCH: NEIN

(iii) ANTISENSE: NEIN

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: 5'UTR
 (B) LAGE: 1..455

(ix) MERKMALE:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS

(B) LAGE: 456..2033

(ix) MERKMALE:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: 3'UTR

(B) LAGE: 2034..2697

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55

ATCGATTTC A GGAGATTTT GGTAGCATTA TTGAGGTCAT TAGAGGCGTT CTGTGACTTT 60
 CGACGATTTG CACGCGCAGA AGAGGGCGTT CAACCAGCCT TTCGGATATT CCGGTTTCGAG 120
 TTATACCAGC AGGGATCAGC GCAGGCACTA GAGTGGCGGG TGCTAATAAG AGGAGCAGGT 180
 CCTGGAAC TG AAGTTGCAAG AGATAAGCAT TGC GCGGAGA AGGAGGCGGT TAGAGGGTGC 240
 AAGCGAGCAG GATGGGGTCT TCGATGAACT TCCCGTCTGG GTATGTGAAC AAGCACACGC 300
 TGCAGGCACA CCGGTAGGGC GAGTGCAGGG TGAAAAATAT ATATGCGCTC GAGAAGCGCT 360
 GGGGATGAGT TCGTCTGCAA CGGCAGGCGG ATCTTCATCT GACAAAACCA GCTGCCTACA 420
 TCAGTGCGAA GCTGTTCAGT GATAGAATAG GAGTA ATG GCT GCT GTT GAA CAA 473
 Met Ala Ala Val Glu Gln
 1 5
 GTT TCT AGC GTG TTT GAC ACC ATT TTG GTG CTG GAC TTC GGG TCC CAG 521
 Val Ser Ser Val Phe Asp Thr Ile Leu Val Leu Asp Phe Gly Ser Gln
 10 15 20
 TAC TCG CAT CTG ATC ACG CGG CGG CTG CGT GAG TTT AAT GTG TAC GCG 569
 Tyr Ser His Leu Ile Thr Arg Arg Leu Arg Glu Phe Asn Val Tyr Ala
 25 30 35
 GAG ATG CTT CCG TGT ACG CAG AAG ATC AGC GAG CTG GGC TGG AAG CCA 617
 Glu Met Leu Pro Cys Thr Gln Lys Ile Ser Glu Leu Gly Trp Lys Pro
 40 45 50
 AAG GGT GTG ATT TTG TCA GGC GGG CCG TAC TCC GTG TAC GCG GCA GAT 665
 Lys Gly Val Ile Leu Ser Gly Gly Pro Tyr Ser Val Tyr Ala Ala Asp
 55 60 65 70
 GCT CCG CAC GTG GAC CGG GCG GTG TTC GAG TTG GGC GTT CCA ATT CTG 713
 Ala Pro His Val Asp Arg Ala Val Phe Glu Leu Gly Val Pro Ile Leu
 75 80 85
 GGC ATC TGC TAC GGG CTA CAG GAG CTT GCG TGG ATA GCC GGC GCA GAG 761
 Gly Ile Cys Tyr Gly Leu Gln Glu Leu Ala Trp Ile Ala Gly Ala Glu
 90 95 100

5	GTG GGG CGC GGC GAG AAG CGC GAG TAC GGG CGC GCG ACG CTG CAC GTG Val Gly Arg Gly Glu Lys Arg Glu Tyr Gly Arg Ala Thr Leu His Val 105 110 115	809
10	GAG GAC AGC GCG TGC CCG CTG TTC AAC AAC GTG GAC AGC AGC ACG GTG Glu Asp Ser Ala Cys Pro Leu Phe Asn Asn Val Asp Ser Ser Thr Val 120 125 130	857
15	TGG ATG TCG CAC GGT GAC AAG CTG CAC GCA CTA CCT GCG GAT TTC CAC Trp Met Ser His Gly Asp Lys Leu His Ala Leu Pro Ala Asp Phe His 135 140 145 150	905
20	GTC ACT GCG ACG ACG GAG AAC TCT CCT TTC TGC GGG ATT GCA CAC GAC Val Thr Ala Thr Thr Glu Asn Ser Pro Phe Cys Gly Ile Ala His Asp 155 160 165	953
25	TCG AAG CCA ATC TTC GGG ATC CAG TTC CAC CCT GAG GTG ACG CAC TCC Ser Lys Pro Ile Phe Gly Ile Gln Phe His Pro Glu Val Thr His Ser 170 175 180	1001
30	TCG CAG GGG AAG ACG TTG CTG AAG AAC TTT GCG GTG GAG ATC TGC CAG Ser Gln Gly Lys Thr Leu Leu Lys Asn Phe Ala Val Glu Ile Cys Gln 185 190 195	1049
35	GCC GCG CAG ACC TGG ACG ATG GAA AAC TTC ATT GAC ACC GAG ATC CAG Ala Ala Gln Thr Trp Thr Met Glu Asn Phe Ile Asp Thr Glu Ile Gln 200 205 210	1097
40	CGG ATC CGG ACC CTT GTG GGC CCC ACC GCG GAA GTC ATC GGT GCT GTG Arg Ile Arg Thr Leu Val Gly Pro Thr Ala Glu Val Ile Gly Ala Val 215 220 225 230	1145
45	TCC GGC GGT GTC GAC TCG ACC GTC GCT GCG AAG CTG ATG ACC GAG GCC Ser Gly Gly Val Asp Ser Thr Val Ala Ala Lys Leu Met Thr Glu Ala 235 240 245	1193
50	ATC GGC GAC CGG TTC CAC GCG ATC CTG GTC GAC AAC GGT GTT CTG CGC Ile Gly Asp Arg Phe His Ala Ile Leu Val Asp Asn Gly Val Leu Arg 250 255 260	1241
55	CTC AAC GAA GCG GCC AAT GTG AAG AAA ATC CTC GGC GAG GGC TTG GGC Leu Asn Glu Ala Ala Asn Val Lys Lys Ile Leu Gly Glu Gly Leu Gly 265 270 275	1289
60	ATC AAC TTG ACT GTT GTT GAC GCC TCC GAA GAG TTC TTG ACG AAG CTC Ile Asn Leu Thr Val Val Asp Ala Ser Glu Glu Phe Leu Thr Lys Leu 280 285 290	1337
65	AAG GGC GTC ACG GAC CCT GAG AAG AAG AGA AAG ATC ATC GGT AAC ACC Lys Gly Val Thr Asp Pro Glu Lys Lys Arg Lys Ile Ile Gly Asn Thr 295 300 305 310	1385

	TTC ATT CAT GTT TTT GAG CGC GAG GCA GCC AGG ATC CAG CCT AAG AAC	1433
	Phe Ile His Val Phe Glu Arg Glu Ala Ala Arg Ile Gln Pro Lys Asn	
	315 320 325	
5	GGC GAG GAG ATT GAG TTC CTG TTG CAG GGT ACC CTA TAC CCT GAC GTT	1481
	Gly Glu Glu Ile Glu Phe Leu Leu Gln Gly Thr Leu Tyr Pro Asp Val	
	330 335 340	
10	ATC GAG TCC ATT TCC TTT AAG GGC CCA TCT CAG ACG ATC AAG ACC CAC	1529
	Ile Glu Ser Ile Ser Phe Lys Gly Pro Ser Gln Thr Ile Lys Thr His	
	345 350 355	
15	CAT AAC GTC GGT GGT CTT TTG GAC AAC ATG AAA CTG AAG CTC ATT GAG	1577
	His Asn Val Gly Gly Leu Leu Asp Asn Met Lys Leu Lys Leu Ile Glu	
	360 365 370	
20	CCT TTG CGC GAG CTT TTC AAG GAC GAG GTG AGA CAC CTG GGA GAA CTA	1625
	Pro Leu Arg Glu Leu Phe Lys Asp Glu Val Arg His Leu Gly Glu Leu	
	375 380 385 390	
25	TTG GGG ATC TCC CAC GAG TTG GTC TGG AGA CAT CCG TTC CCA GGC CCA	1673
	Leu Gly Ile Ser His Glu Leu Val Trp Arg His Pro Phe Pro Gly Pro	
	395 400 405	
30	GGT ATC GCC ATC CGT GTG CTA GGC GAG GTC ACC AAG GAG CAG GTG GAG	1721
	Gly Ile Ala Ile Arg Val Leu Gly Glu Val Thr Lys Glu Gln Val Glu	
	410 415 420	
35	ATT GCC AGA AAG GCA GAC CAC ATC TAC ATC GAG GAG ATC AGG AAA GCA	1769
	Ile Ala Arg Lys Ala Asp His Ile Tyr Ile Glu Glu Ile Arg Lys Ala	
	425 430 435	
40	GGT CTA TAC AAC AAG ATT TCT CAA GCT TTT GCT TGC TTG CTG CCT GTT	1817
	Gly Leu Tyr Asn Lys Ile Ser Gln Ala Phe Ala Cys Leu Leu Pro Val	
	440 445 450	
45	AAG TCT GTG GGT GTC ATG GGT GAC CAG AGA ACC TAC GAC CAG GTC ATT	1865
	Lys Ser Val Gly Val Met Gly Asp Gln Arg Thr Tyr Asp Gln Val Ile	
	455 460 465 470	
50	GCT CTA AGA GCA ATT GAG ACC ACG GAC TTC ATG ACT GCC GAC TGG TAT	1913
	Ala Leu Arg Ala Ile Glu Thr Thr Asp Phe Met Thr Ala Asp Trp Tyr	
	475 480 485	
55	CCA TTT GAG CAC GAA TTC TTG AAG CAT GTC GCA TCC CGT ATT GTT AAC	1961
	Pro Phe Glu His Glu Phe Leu Lys His Val Ala Ser Arg Ile Val Asn	
	490 495 500	
60	GAG GTT GAA GGT GTT GCC AGA GTC ACC TAC GAC ATA ACT TCT AAG CCT	2009
	Glu Val Glu Gly Val Ala Arg Val Thr Tyr Asp Ile Thr Ser Lys Pro	
	505 510 515	

CCA GCT ACC GTT GAA TGG GAA TAATCACCT TGGGATCCGC TGACTGGCTA 2060
 Pro Ala Thr Val Glu Trp Glu
 520 525

5 CTGTAATTCT ATGTAGTGA TTAGTACGAT AAGTTACTTT TGTATGATAG ATGTAATCAC 2120
 ATCTGGCTAT TAAAATGACT CAGCCGAGGT AAATCTAACG TCCCTTCACA AGGGTGTTC 2180
 10 TGTGTGGACT TCCGCCTGAA TTTTATAGA TATATAGATA CTCTACTCAT GAACAACCTG 2240
 CAACCGAATA AGCATTAGTG CCAGGAGAAG AGAACCGTGG AAATGGGGCA AGTAGAAAAA 2300
 ATCATATTCC TTAAGAATAA GACAGTACCA GAGGACCATT ACGAGACGAT TTTTGAATCG 2360
 15 AATGGCTTCC AGACTCACTT TGTACCCATA ATAACCCATG AACACCTGCC AGATGAGGTT 2420
 CGCGGTCGAC TATCCGACGC GAATTACATG AAAAGGTTGA ATTGTTTGGT GGTAACCTCT 2480
 CAGAGGACTG TGGAGTGTCT CTATGAGGAC GTTCTGCCCT CTCTTCCAGC TGAAGCACGC 2540
 20 AAATCTCTTC TCAATACGCC AGTATTCGTG GTTGGGCGTG CCACTCAGGA ATTTATGGAG 2600
 AGATGCGGCT TTACGGACGT GAGAGGGGGA TCTGAGACTG GTAATGGCGT TTTGCTAGCG 2660
 GAGTTAATGT TAAATATGAT CCAGAAGGGC GATGGGG 2697
 25

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 11:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

(A) LÄNGE: 525 Aminosäuren

(B) ART: Aminosäure

(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

Met Ala Ala Val Glu Gln Val Ser Ser Val Phe Asp Thr Ile Leu Val
 1 5 10 15

Leu Asp Phe Gly Ser Gln Tyr Ser His Leu Ile Thr Arg Arg Leu Arg
 20 25 30

Glu Phe Asn Val Tyr Ala Glu Met Leu Pro Cys Thr Gln Lys Ile Ser
 35 40 45

Glu Leu Gly Trp Lys Pro Lys Gly Val Ile Leu Ser Gly Gly Pro Tyr
 50 55 60

Ser Val Tyr Ala Ala Asp Ala Pro His Val Asp Arg Ala Val Phe Glu
 65 70 75 80

Leu Gly Val Pro Ile Leu Gly Ile Cys Tyr Gly Leu Gln Glu Leu Ala
 85 90 95

Trp Ile Ala Gly Ala Glu Val Gly Arg Gly Glu Lys Arg Glu Tyr Gly
 100 105 110
 5 Arg Ala Thr Leu His Val Glu Asp Ser Ala Cys Pro Leu Phe Asn Asn
 115 120 125
 Val Asp Ser Ser Thr Val Trp Met Ser His Gly Asp Lys Leu His Ala
 130 135 140
 10 Leu Pro Ala Asp Phe His Val Thr Ala Thr Thr Glu Asn Ser Pro Phe
 145 150 155 160
 Cys Gly Ile Ala His Asp Ser Lys Pro Ile Phe Gly Ile Gln Phe His
 165 170 175
 15 Pro Glu Val Thr His Ser Ser Gln Gly Lys Thr Leu Leu Lys Asn Phe
 180 185 190
 Ala Val Glu Ile Cys Gln Ala Ala Gln Thr Trp Thr Met Glu Asn Phe
 195 200 205
 20 Ile Asp Thr Glu Ile Gln Arg Ile Arg Thr Leu Val Gly Pro Thr Ala
 210 215 220
 25 Glu Val Ile Gly Ala Val Ser Gly Gly Val Asp Ser Thr Val Ala Ala
 225 230 235 240
 Lys Leu Met Thr Glu Ala Ile Gly Asp Arg Phe His Ala Ile Leu Val
 245 250 255
 30 Asp Asn Gly Val Leu Arg Leu Asn Glu Ala Ala Asn Val Lys Lys Ile
 260 265 270
 Leu Gly Glu Gly Leu Gly Ile Asn Leu Thr Val Val Asp Ala Ser Glu
 275 280 285
 35 Glu Phe Leu Thr Lys Leu Lys Gly Val Thr Asp Pro Glu Lys Lys Arg
 290 295 300
 Lys Ile Ile Gly Asn Thr Phe Ile His Val Phe Glu Arg Glu Ala Ala
 305 310 315 320
 40 Arg Ile Gln Pro Lys Asn Gly Glu Glu Ile Glu Phe Leu Leu Gln Gly
 325 330 335
 45 Thr Leu Tyr Pro Asp Val Ile Glu Ser Ile Ser Phe Lys Gly Pro Ser
 340 345 350
 Gln Thr Ile Lys Thr His His Asn Val Gly Gly Leu Leu Asp Asn Met
 355 360 365
 50 Lys Leu Lys Leu Ile Glu Pro Leu Arg Glu Leu Phe Lys Asp Glu Val
 370 375 380
 55

Arg His Leu Gly Glu Leu Leu Gly Ile Ser His Glu Leu Val Trp Arg
 385 390 395 400

His Pro Phe Pro Gly Pro Gly Ile Ala Ile Arg Val Leu Gly Glu Val
 405 410 415

Thr Lys Glu Gln Val Glu Ile Ala Arg Lys Ala Asp His Ile Tyr Ile
 420 425 430

Glu Glu Ile Arg Lys Ala Gly Leu Tyr Asn Lys Ile Ser Gln Ala Phe
 435 440 445

Ala Cys Leu Leu Pro Val Lys Ser Val Gly Val Met Gly Asp Gln Arg
 450 455 460

Thr Tyr Asp Gln Val Ile Ala Leu Arg Ala Ile Glu Thr Thr Asp Phe
 465 470 475 480

Met Thr Ala Asp Trp Tyr Pro Phe Glu His Glu Phe Leu Lys His Val
 485 490 495

Ala Ser Arg Ile Val Asn Glu Val Glu Gly Val Ala Arg Val Thr Tyr
 500 505 510

Asp Ile Thr Ser Lys Pro Pro Ala Thr Val Glu Trp Glu
 515 520 525

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 12:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 1634 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Doppel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNS zu mRNS

(iii) HYPOTHETISCH: NEIN

(iii) ANTISENSE: NEIN

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: 5'UTR
- (B) LAGE: 1..519

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 520..1482

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: 3'UTR
- (B) LAGE: 1483..1634

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

CCTCGAACAT CTATCTTCTG AGCTCGATAG TCTACGAAAT CGGCACACTA GCCTAATTGC 60
 CGAGATGAAG AGCTCCAGGG AACCGTTAAA GATCTGATGT TCCATCTTCA ATCAGGACAA 120
 5 ATGTTACGGG ATGTCCCTGA CGCCACAGAA GGTAGCCTGG TGGTCCAGAC AGAAAAAGAG 180
 CCTACACCAA AGAAGAAACA TAACAAGAAA AAGCCTCCGC ATCGTTTTGG TAAATCATAA 240
 TAGGCACGAT GCGCATATAC CCTGACCATC ATAGCGGTTC CCCCCGCTAA CTGCTCCGAG 300
 10 CGGGTAACCC CATGTCACAA AGTGACTCTG TCTCTTCGTG GTAGGTGATG TCAAATTTTC 360
 ACGACTTCCC ACCCCGATGA GCATCCGTAT TCCTTTTCAT CTAAATTCTA ATAGATGGCT 420
 15 TATGGATTCT TATTGGCGAC TTACAAGCCT ATGTAGTTGG CTTCCTCAA GTGTTTCGTAG 480
 TCTACCACCT CACACCCGGT CTAACAGCTT ACGAGAATA ATG GCT ACT AAT GCA 534
 Met Ala Thr Asn Ala
 1 5
 20 ATC AAG CTT CTT GCG CCA GAT ATC CAC AGG GGT CTG GCA GAG CTG GTC 582
 Ile Lys Leu Leu Ala Pro Asp Ile His Arg Gly Leu Ala Glu Leu Val
 10 15 20
 25 GCT AAA CGC CTA GGC TTA CGT CTG ACA GAC TGC AAG CTT AAG CGG GAT 630
 Ala Lys Arg Leu Gly Leu Arg Leu Thr Asp Cys Lys Leu Lys Arg Asp
 25 30 35
 30 TGT AAC GGG GAG GCG ACA TTT TCG ATC GGA GAA TCT GTT CGA GAC CAG 678
 Cys Asn Gly Glu Ala Thr Phe Ser Ile Gly Glu Ser Val Arg Asp Gln
 40 45 50
 35 GAT ATC TAC ATC ATC ACG CAG GTG GGG TCC GGG GAC GTG AAC GAC CGA 726
 Asp Ile Tyr Ile Ile Thr Gln Val Gly Ser Gly Asp Val Asn Asp Arg
 55 60 65
 40 GTG CTG GAG CTG CTC ATC ATG ATC AAC GCT AGC AAG ACG GCG TCT GCG 774
 Val Leu Glu Leu Leu Ile Met Ile Asn Ala Ser Lys Thr Ala Ser Ala
 70 75 80 85
 45 CGG CGA ATT ACG GCT GTG ATT CCA AAC TTC CCA TAC GCG CGG CAG GAC 822
 Arg Arg Ile Thr Ala Val Ile Pro Asn Phe Pro Tyr Ala Arg Gln Asp
 90 95 100
 50 CGG AAG GAT AAG TCA CGG GCG CCA ATT ACC GCG AAG CTC ATG GCG GAC 870
 Arg Lys Asp Lys Ser Arg Ala Pro Ile Thr Ala Lys Leu Met Ala Asp
 105 110 115
 55 ATG CTG ACT ACC GCG GGC TGC GAT CAT GTC ATC ACC ATG GAC TTA CAC 918
 Met Leu Thr Thr Ala Gly Cys Asp His Val Ile Thr Met Asp Leu His
 120 125 130

5 GCT TCG CAA ATC CAG GGC TTC TTT GAT GTA CCA GTT GAC AAC CTT TAC 966
 Ala Ser Gln Ile Gln Gly Phe Phe Asp Val Pro Val Asp Asn Leu Tyr
 135 140 145

10 GCA GAG CCT AGC GTG GTG AAG TAT ATC AAG GAG CAT ATT CCC CAC GAC 1014
 Ala Glu Pro Ser Val Val Lys Tyr Ile Lys Glu His Ile Pro His Asp
 150 155 160 165

15 GAT GCC ATC ATC ATC TCG CCG GAT GCT GGT GGT GCC AAA CGT GCG TCG 1062
 Asp Ala Ile Ile Ile Ser Pro Asp Ala Gly Gly Ala Lys Arg Ala Ser
 170 175 180

20 CTT CTA TCA GAT CGC CTA AAC TTG AAC TTT GCG CTG ATT CAT AAG GAA 1110
 Leu Leu Ser Asp Arg Leu Asn Leu Asn Phe Ala Leu Ile His Lys Glu
 185 190 195

25 CGT GCA AAG GCA AAC GAA GTG TCC CGC ATG GTT CTG GTC GGC GAT GTT 1158
 Arg Ala Lys Ala Asn Glu Val Ser Arg Met Val Leu Val Gly Asp Val
 200 205 210

30 ACC GAT AAA GTC TGC ATT ATC GTT GAC GAT ATG GCG GAT ACT TGT GGT 1206
 Thr Asp Lys Val Cys Ile Ile Val Asp Asp Met Ala Asp Thr Cys Gly
 215 220 225

35 ACG CTG GCC AAG GCG GCA GAA GTG CTG CTA GAG CAC AAC GCG CGG TCT 1254
 Thr Leu Ala Lys Ala Ala Glu Val Leu Leu Glu His Asn Ala Arg Ser
 230 235 240 245

40 GTG ATA GCC ATT GTT ACC CAC GGT ATC CTT TCA GGA AAG GCC ATT GAG 1302
 Val Ile Ala Ile Val Thr His Gly Ile Leu Ser Gly Lys Ala Ile Glu
 250 255 260

45 AAC ATC AAC AAT TCG AAG CTT GAT AGG GTT GTG TGT ACC AAC ACC GTG 1350
 Asn Ile Asn Asn Ser Lys Leu Asp Arg Val Val Cys Thr Asn Thr Val
 265 270 275

50 CCA TTC GAG GAG AAG ATG AAG TTA TGC CCG AAG TTA GAT GTA ATT GAT 1398
 Pro Phe Glu Glu Lys Met Lys Leu Cys Pro Lys Leu Asp Val Ile Asp
 280 285 290

55 ATC TCG GCA GTT CTT GCG GAA TCC ATT CGC CGT CTA CAC AAT GGT GAA 1446
 Ile Ser Ala Val Leu Ala Glu Ser Ile Arg Arg Leu His Asn Gly Glu
 295 300 305

60 AGT ATC TCC TAC CTC TTT AAA AAC AAC CCA CTA TGATTTTGCT TCTCGATGCT 1499
 Ser Ile Ser Tyr Leu Phe Lys Asn Asn Pro Leu
 310 315 320

65 GGCTTCTTGA GGGCCAATTT TGCCGTAGAG GTAGTATCCC TTCTTTTAT ATTGACTATT 1559

70 TAACGAAGAC TATTCTTCA TAAATGGACT TCGGCTTCAC TGTGAATCTC ACATGATATA 1619

75 GTTGTTCAG AGACC 1634

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 13:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 320 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

Met Ala Thr Asn Ala Ile Lys Leu Leu Ala Pro Asp Ile His Arg Gly
 1 5 10 15

Leu Ala Glu Leu Val Ala Lys Arg Leu Gly Leu Arg Leu Thr Asp Cys
 20 25 30

Lys Leu Lys Arg Asp Cys Asn Gly Glu Ala Thr Phe Ser Ile Gly Glu
 35 40 45

Ser Val Arg Asp Gln Asp Ile Tyr Ile Ile Thr Gln Val Gly Ser Gly
 50 55 60

Asp Val Asn Asp Arg Val Leu Glu Leu Leu Ile Met Ile Asn Ala Ser
 65 70 75 80

Lys Thr Ala Ser Ala Arg Arg Ile Thr Ala Val Ile Pro Asn Phe Pro
 85 90 95

Tyr Ala Arg Gln Asp Arg Lys Asp Lys Ser Arg Ala Pro Ile Thr Ala
 100 105 110

Lys Leu Met Ala Asp Met Leu Thr Thr Ala Gly Cys Asp His Val Ile
 115 120 125

Thr Met Asp Leu His Ala Ser Gln Ile Gln Gly Phe Phe Asp Val Pro
 130 135 140

Val Asp Asn Leu Tyr Ala Glu Pro Ser Val Val Lys Tyr Ile Lys Glu
 145 150 155 160

His Ile Pro His Asp Asp Ala Ile Ile Ile Ser Pro Asp Ala Gly Gly
 165 170 175

Ala Lys Arg Ala Ser Leu Leu Ser Asp Arg Leu Asn Leu Asn Phe Ala
 180 185 190

Leu Ile His Lys Glu Arg Ala Lys Ala Asn Glu Val Ser Arg Met Val
 195 200 205

Leu Val Gly Asp Val Thr Asp Lys Val Cys Ile Ile Val Asp Asp Met
 210 215 220

Ala Asp Thr Cys Gly Thr Leu Ala Lys Ala Ala Glu Val Leu Leu Glu
 225 230 235 240

His Asn Ala Arg Ser Val Ile Ala Ile Val Thr His Gly Ile Leu Ser
 245 250 255

Gly Lys Ala Ile Glu Asn Ile Asn Asn Ser Lys Leu Asp Arg Val Val
 260 265 270

Cys Thr Asn Thr Val Pro Phe Glu Glu Lys Met Lys Leu Cys Pro Lys
 275 280 285

Leu Asp Val Ile Asp Ile Ser Ala Val Leu Ala Glu Ser Ile Arg Arg
 290 295 300

Leu His Asn Gly Glu Ser Ile Ser Tyr Leu Phe Lys Asn Asn Pro Leu
 305 310 315 320

Patentansprüche

1. Protein mit der in SEQ ID NO:2 dargestellten Polypeptidsequenz oder einer aus SEQ ID NO:2 durch Substitution, Insertion oder Deletion von bis zu 15% der Aminosäuren erhältlichen Polypeptidsequenz und der enzymatischen Aktivität einer Phosphoribosylpyrophosphat-Synthetase.
2. Protein nach Anspruch 1, das keine feed-back Hemmung durch Folgeprodukte von Stoffwechselwegen, die von Produkten des Enzyms ausgehen, mehr aufweist.
3. Protein nach Anspruch 1, das nicht mehr durch Zwischenprodukte der Purinbiosynthese, insbesondere durch Purinbasen, Purinnukleoside, Purinnukleotid-5'-Monophosphate oder Purinnukleotid-5'-Diphosphate oder Purinnukleotid-5'-Triphosphate gehemmt werden.
4. Protein nach Anspruch 1, bei dem eine oder mehrere der folgenden Aminosäureaustausche vorliegen: Lysin an Position 7 ausgetauscht gegen Valin, Aspartat an Position 52 ausgetauscht gegen Histidin, Leucin an Position 133 ausgetauscht gegen Isoleucin, Aspartat an Position 186 ausgetauscht gegen Histidin, Alanin an Position 193 ausgetauscht gegen Valin oder Histidin an Position 196 ausgetauscht gegen Glutamin.
5. Nukleinsäuresequenz codierend für ein Protein gemäß Anspruch 1.
6. Protein mit der in SEQ ID NO: 13 dargestellten Polypeptidsequenz oder einer aus SEQ ID NO: 13 durch Substitution, Insertion oder Deletion von bis zu 10% der Aminosäuren erhältlichen Polypeptidsequenz und der enzymatischen Aktivität einer Phosphoribosylpyrophosphat-Synthetase.
7. Nukleinsäuresequenz codierend für ein Protein gemäß Anspruch 6.
8. Protein mit der in SEQ ID NO:5 dargestellten Polypeptidsequenz oder einer aus SEQ ID NO:5 durch Substitution, Insertion oder Deletion von bis zu 10% der Aminosäuren erhältlichen Polypeptidsequenz und der enzymatischen Aktivität einer Glutamin-Phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase.
9. Protein nach Anspruch 8, das keine feed-back Hemmung durch Folgeprodukte von Stoffwechselwegen, die von Produkten des Enzyms ausgehen, mehr aufweist.

10. Protein nach Anspruch 8, das nicht mehr durch Zwischenprodukte der Purinbiosynthese, insbesondere durch Purinbasen, Purinnukleoside, Purinnukleotid-5'-Monophosphate oder Purinnukleotid-5'-Diphosphate oder Purinnukleotid-5'-Triphosphate gehemmt werden.
- 5 11. Protein nach Anspruch 8, bei dem eine oder mehrere der folgenden Aminosäureaustausche vorliegen: Aspartat an Position 310 ausgetauscht gegen Valin, Lysin an Position 333 ausgetauscht gegen Alanin oder Alanin an Position 417 ausgetauscht gegen Tryptophan.
12. Nukleinsäuresequenz codierend für ein Protein gemäß Anspruch 8.
- 10 13. Protein mit der in SEQ ID NO:8 und 9 dargestellten Polypeptidsequenz oder einer aus SEQ ID NO:8 und 9 durch Substitution, Insertion oder Deletion von bis zu 20% der Aminosäuren erhältlichen Polypeptidsequenz und der enzymatischen Aktivität einer IMP-Dehydrogenase.
- 15 14. Protein nach Anspruch 13, das keine feed-back Hemmung durch Folgeprodukte von Stoffwechselwegen, die von Produkten des Enzyms ausgehen, mehr aufweist.
15. Protein nach Anspruch 13, das nicht mehr durch Zwischenprodukte der Purinbiosynthese, insbesondere durch Purinbasen, Purinnukleoside, Purinnukleotid-5'-Monophosphate oder Purinnukleotid-5'-Diphosphate oder Purinnukleotid-5'-Triphosphate gehemmt werden.
- 20 16. Nukleinsäuresequenz codierend für ein Protein gemäß Anspruch 13.
17. Protein mit der in SEQ ID NO:11 dargestellten Polypeptidsequenz oder einer aus SEQ ID NO:11 durch Substitution, Insertion oder Deletion von bis zu 10% der Aminosäuren erhältlichen Polypeptidsequenz und der enzymatischen Aktivität einer GMP-Synthetase.
- 25 18. Protein nach Anspruch 17, das keine feed-back Hemmung durch Folgeprodukte von Stoffwechselwegen, die von Produkten der Enzyme ausgehen, mehr aufweist.
- 30 19. Protein nach Anspruch 17, das nicht mehr durch Zwischenprodukte der Purinbiosynthese, insbesondere durch Purinbasen, Purinnukleoside, Purinnukleotid-5'-Monophosphate oder Purinnukleotid-5'-Diphosphate oder Purinnukleotid-5'-Triphosphate gehemmt werden.
- 35 20. Nukleinsäuresequenz codierend für ein Protein gemäß Anspruch 17.
21. Verwendung einer oder mehrerer der Nukleinsäuresequenzen nach den oben genannten Ansprüchen zur gentechnischen Konstruktion von Mikroorganismen, die zur Herstellung von Riboflavin in der Lage sind.
- 40 22. Verfahren zur Herstellung von Riboflavin durch Kultivierung von Mikroorganismen, die in mindestens einem Gen der Purinbiosynthese genetisch verändert worden sind.
23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Mikroorganismus um ein Bakterium der Gattung Bacillus oder Corynebakterium handelt.
- 45 24. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Mikroorganismus um einen eukaryontischen Mikroorganismus handelt.
25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Mikroorganismus um Ashbya gossypii handelt.
- 50 26. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Mikroorganismus um eine Hefe handelt.
27. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Mikroorganismus um eine Hefe der Gattung Candida, Saccharomyces oder Pichia handelt.
- 55 28. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Veränderung in mindestens einer zusätzlichen

Kopie von mindestens einer der Nukleinsäuresequenzen gemäß Anspruch 5, 12, 16, 20 besteht.

29. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß durch die genetische Veränderung ein Gen codierend für ein Protein gemäß Anspruch 1, 6, 13, 17 erzeugt wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Abb. 1

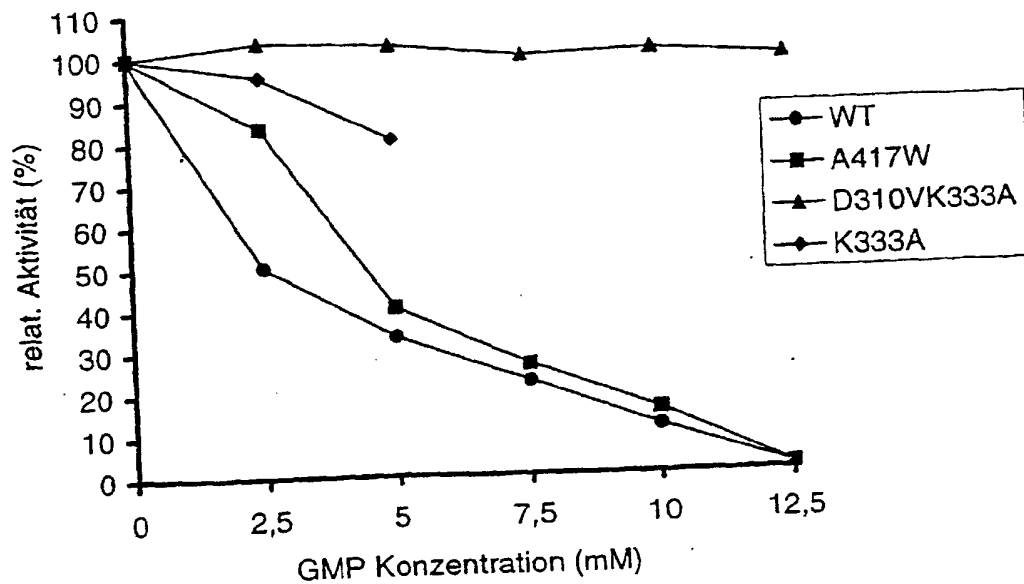
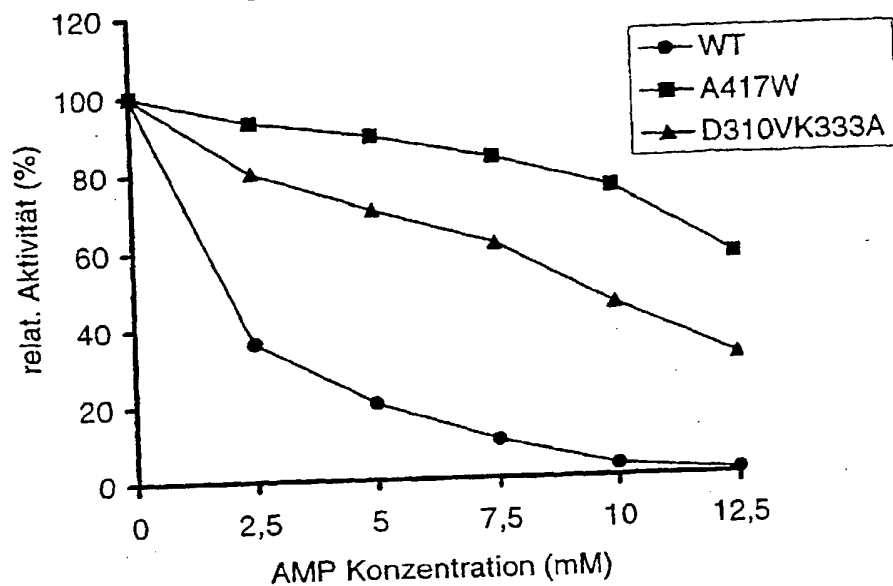
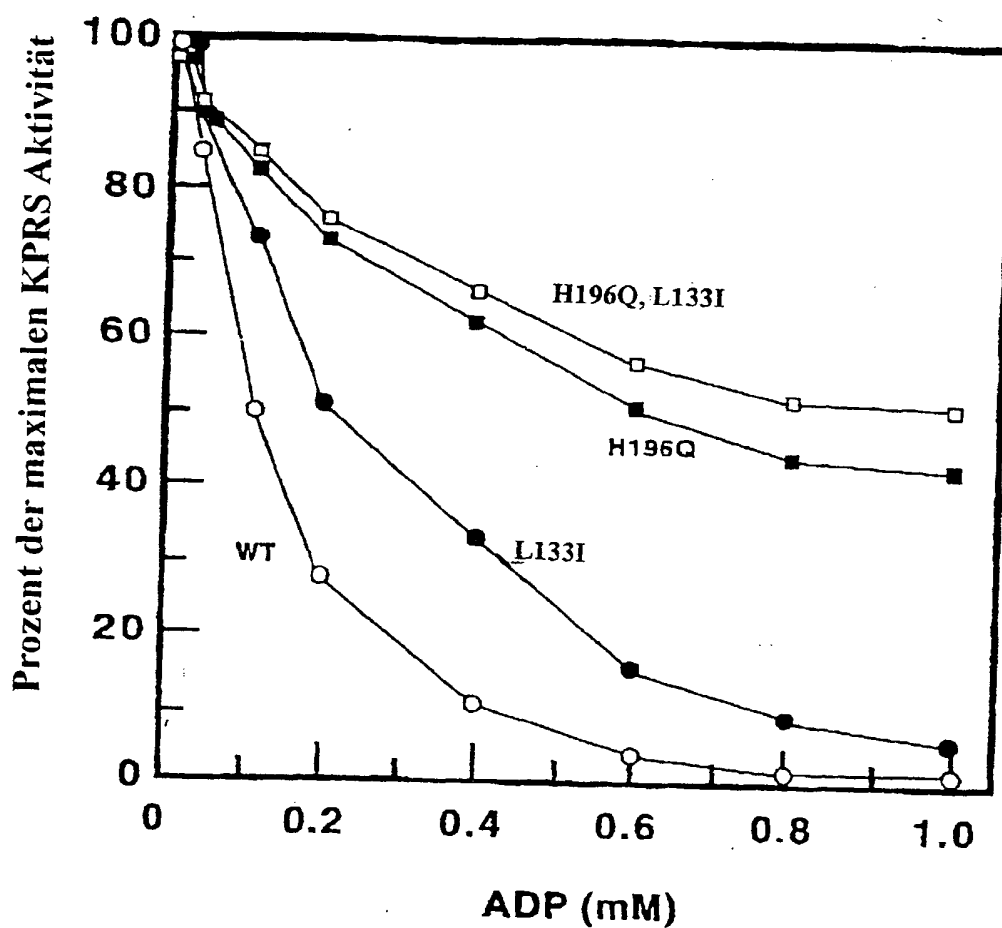


Abb. 2



Hemmung der Wildtyp und mutagenisierten KPRS durch ADP